



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Antitrombotisch beleid

Inhoudsopgave

Antitrombotisch beleid	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Antitrombotisch beleid	6
Diagnostiek VTE	9
Preventie VTE	27
Start van tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen trombose	28
Keuze en duur van tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen	31
Besluitvorming over tromboseprofylaxe bij polytrauma patiënten	64
Tromboseprofylaxe bij electieve rugchirurgie	68
Tromboseprofylaxe bij arthroscopische ingreep van de knie	73
Tromboseprofylaxe bij gipsimmobilisatie been	78
De optimale preventieve behandeling voor symptomatische veneuze trombo-embolie voor opgenomen patiënten met een acute medische (hierna te noemen niet-chirurgische) aandoening	91
Tromboseprofylaxe volwassenen met maligniteit	106
Optimale profylaxe voor symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) voor chirurgische patiënten	132
Tromboseprofylaxe LMWH bij nierfunctiestoornissen en risico op VTE	141
Tromboseprofylaxe bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct/ hersenbloeding)	146
Tromboseprofylaxe op de verpleegafdeling bij COVID-19	149
Tromboseprofylaxe op de Intensive Care	175
Hormonale anticonceptie en VTE	199
Risico op veneuze trombo-embolie bij pilgebruik in de algemene bevolking	200
Risico op veneuze tromboembolie bij pilgebruik door vrouwen met een verhoogd risico op VTE (trombofilie en/of positieve familieanamnese	204
Vrouwen met voorgeschiedenis met veneuze trombo-embolie	208
Hormonale suppletie therapie en veneuze tromboembolie	210
Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de verloskunde	214
Trombo-embolie bij zwangerschap en postpartum	215
Tromboseprofylaxe bij vrouwen na een sectio caesarea	234
Anticoagulantia die geschikt zijn ter preventie van VTE tijdens de zwangerschap	238

Het beste beleid bij zwangere vrouwen die buiten de zwangerschap antistolling gebruiken	241
Specifieke maatregelen die nodig zijn tijdens de bevalling bij het gebruik van anticoagulantia	243
Geschikte anticoagulantia voor vrouwen die borstvoeding geven	245
Vrouwen met zwangerschapscomplicaties die baat hebben bij tromboseprofylaxe	247
Preventie veneuze trombo-embolie bij fertiliteitsbevorderende behandelingen (IVF)	250
Preventie van trombose bij neonaten en kinderen tot 18 jaar	252
Neonaten met een centraal veneuze catheter	260
Kinderen ouder dan 1 maand met een centraal veneuze katheter	266
Kinderen met een centraal veneuze katheter en langdurige parenterale voeding (TPV)	271
Tromboseprofylaxe kinderen met maligniteit	276
Kinderen op de PICU	287
Kinderen na trauma	291
Kinderen met een nefrologische aandoening	296
Overige kinderen met een verhoogd risico op trombose	300
Therapie VTE	305
Initiële behandeling acute VTE	307
Maligniteit geassocieerde trombose	320
Behandeling intermediair-hoog risico longembolie	340
Katheter-geleide-trombolysen DVT van het been of arm	356
Thuisbehandeling bij patiënten met een longembolie	367
Thuisbehandeling bij DVT	373
Continueren antistolling na acute veneuze tromboembolie	377
Behandeling oppervlakkige tromboflebitis	393
Behandeling diepe kuit(spier)venetrombose	410
Behandeling van een katheter gerelateerde trombose	414
Behandeling buikvenetrombose	417
Antitrombotisch beleid na bariatrische chirurgie	444
Behandeling van bij toeval gevonden diepe veneuze trombose of longembolie	454
Compressie therapie DVT van het been	458

Behandeling VTE met LMWH bij nierfunctiestoornissen	475
Antifosfolipiden syndroom (APS) en antistolling	484
Follow-up VTE	494
Kleppen en antistolling	511
Behandeling van patiënten met mechanische hartklepprothesen	514
Nieuwe orale antistollingsmiddelen (DOACs) en kunstkleppen	519
Antistolling tijdens de eerste drie maanden na biologische mitraliskleplantatie en mitralisklepreconstructie	523
Antistolling de eerste drie maanden na biologische aortaklep implantatie	527
Lange termijn (vanaf drie maanden na implantatie bioprothese) antitrombotische behandeling bij biologische hartklepprothese	531
Antitrombotische therapie bij overige hartklepafwijkingen	535
Reumatisch mitraalklepstenose	538
Mitralisklepprolaps	542
aortaklep- en boogafwijkingen	546
Endocarditis	550
Antitrombotisch beleid bij percutane aortaklepvervanging of percutane sluiting mitraalklep (mitraclip)	554
Antistolling bij kunstkleppen tijdens de zwangerschap	558
Periprocedureel beleid	564
Periprocedureel beleid bij DOACs, inclusief lage dosis DOAC's	577
Periprocedureel beleid VKA	587
Periprocedureel beleid TARs	596
Antitrombotisch beleid bij endoscopische ingrepen	601
Periprocedureel beleid bij combinatie van antitrombotica	618
Strategie in geval van bloeding of ingrepen	624
Beleid bloedingen of ingreep bij VKA	625
Bloeding of ingreep bij parenterale antistollingsmiddelen.	641
Bloeding of spoedingreep bij DOACs	644
Beleid bloedingen of ingreep bij TARs	657
Herstarten antistollingstherapie na bloeding	665
Bloeding of ingreep bij trombolytica	684

Laboratoriumtesten bij antistollingsmiddelen	694
Meten van de effecten van acenocoumarol en fenprocoumon	697
Meten effect van LMWH , pentasaccharide of heparinoïde	699
Meten effect van ongefractioneerde heparine	701
Meten effect van fondaparinux	703
Meten effect bivalirudine	705
Meten effect argatroban	707
Wanneer meten van DOAC-spiegels	709
Hoe meten van DOAC-spiegels	725
Meten effect COX-1-remmers (COX-1)	731
Meten effect P2Y12-remmers (clopidogrel, prasugrel en ticagrelor)	733
Samen beslissen en informatievoorziening	735

Startpagina - Antitrombotisch beleid

Waar gaat deze richtlijn over?

Meer dan 1 miljoen mensen in Nederland gebruiken enige vorm van antistolling of plaatjesaggregatieremming ter preventie en/of behandeling van een trombotische aandoening. Operaties en andere ingrepen bij deze patiënten komen veel voor. Vele specialismen zijn hierbij betrokken. Omdat vrijwel elke klinische werkende zorgverlener – arts, tandarts of verpleegkundige of verpleegkundig specialist – te maken krijgt met antitrombotica is het van verstrekkend belang dat er een richtlijn Antitrombotisch beleid is. Een multidisciplinaire richtlijn is onontbeerlijk voor de patiënt die met deze medicatie soms meer specialismen bezoekt.

Op het Nederlands Kennisplatform Antistolling <https://www.allesoverantistolling.nl/> vindt u meer informatie over antitrombotica, zoals regionale samenwerkingsverbanden en e-learning. Ook kunt u vragen stellen aan antistolling-experts.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten die antitrombotica gebruiken. Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede en derde lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een antitrombotische behandeling dan wel tromboseprofylaxe.

Voor patiënten

Antitrombotisch beleid gaat over het behandelen of voorkomen van trombose. Bij trombose vormt zich een bloedstolsel in een bloedvat. Hierdoor wordt de bloedtoevoer naar of van de weefsels verminderd. Weefsel kan daardoor bij afgesloten toevoer afsterven. Trombose kan tot (ernstige) klachten leiden, zoals heftige pijn, zwelling van het been, hartkloppingen, benauwdheid, kortademigheid of flauwvallen. Ook kan het zijn dat je een arm, been of een ander deel van je lichaam niet meer (goed) kunt bewegen of bijvoorbeeld niet meer goed kunt praten of slikken (uitvalsverschijnselen). Mensen kunnen er ook door overlijden. In Nederland gebruiken meer dan één miljoen mensen een medicijn ter voorkoming en/of behandeling van trombose.

Als trombose voorkomt in een slagader, heet dat arteriële trombose. Komt trombose voor in een ader, dan spreekt men van veneuze trombose. Onder arteriële trombose vallen bijvoorbeeld een hersen- en hartinfarct. Bij veneuze trombose gaat het om longembolie of diep veneuze trombose (DVT), ook wel trombosebeen genoemd. Deze twee aandoeningen heten samen ook wel veneuze trombo-embolie (VTE).

Meer informatie over trombose is te vinden op Thuisarts:

- <https://thuisarts.nl/trombosebeen>
- <https://thuisarts.nl/beroerte>
- <https://thuisarts.nl/longembolie>
- [Ik gebruik een bloedverdunner \(DOAC\). Waar moet ik op letten?](#)
- [Ik gebruik een bloedverdunner \(cumarine\). Waar moet ik op letten?](#)
- [Ik gebruik een bloedverdunner \(bloedplaatjesremmer\). Waar moet ik op letten?](#)
- [Ik ben vergeten mijn bloedverdunner te slikken](#)

Patiënteninformatie vindt u ook op het Nederlands Kennisplatform Antistolling en op de website van de Hartstichting:

- <https://www.allesoverantistolling.nl/patient/>
- [Alles over trombose | Hartstichting](#)

Informatie over geneesmiddelen kunt u vinden op [apotheek.nl](https://www.apotheek.nl), zoals:

- [acenocoumarol | Apotheek.nl](#)
- [fenprocoumon | Apotheek.nl](#)
- [edoxaban | Apotheek.nl](#)
- [apixaban | Apotheek.nl](#)
- [rivaroxaban | Apotheek.nl](#)
- [dabigatran | Apotheek.nl](#)
- [nadroparine | Apotheek.nl](#)
- [enoxaparine | Apotheek.nl](#)
- [dalteparine | Apotheek.nl](#)
- [tinzaparine | Apotheek.nl](#)
- [clopidogrel | Apotheek.nl](#)
- [acetylsalicylzuur als antistollingsmiddel | Apotheek.nl](#)
- [Longembolie | Apotheek.nl](#)
- [Hartritmestoornissen | Apotheek.nl](#)
- [Trombose | Apotheek.nl](#)
- [Trombosebeen | Apotheek.nl](#)

Patiënteninformatie voor kinderen en jongeren is te vinden op:

- [Trombose | Cyberpoli](#)
- [KT – Stichting Zeldzame Bloedziekten](#)

Toepassen

- De [landelijke transmurale afspraak \(LTA\)](#) antistollingszorg geeft richting aan de samenwerking tussen de medisch specialist, huisarts, trombosedienst, openbaar apotheker, specialist ouderengeneeskunde, tandartsen en mondhygiënist.
- Het doel van het [Nederlands Kennisplatform Antistolling](#) is om kennis, instrumenten en initiatieven op het gebied van antistollingszorg samen te brengen en uitwisseling van kennis te bevorderen.
- Stroomschema's zijn beschikbaar bij de modules:
 - Diagnostiek VTE.
 - Antitrombotisch beleid bij endoscopische ingrepen.
 - Bloeding of spoedingreep bij DOACs.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). De eerste versie van de toenmalige CBO-richtlijn is verschenen in 2008. Sinds 2016 is de richtlijn continu (op projectbasis) modulair onderhouden door een multidisciplinaire kerngroep en klankbordgroep. De laatste update is in 2025 afgerond.

Modulair onderhoud

De richtlijn Antitrombotisch beleid maakt deel uit van het cluster Antitrombotisch beleid en wordt daarin modulair onderhouden. Ook kunnen nieuwe modules aan de richtlijn worden toegevoegd wanneer er relevante nieuwe ontwikkelingen hebben plaatsgevonden of wanneer dit anderzijds belangrijk wordt geacht. In de verantwoording staat beschreven welke organisaties deelnemen aan het cluster. Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid : 01-05-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Diagnostiek VTE

Uitgangsvraag

Wat is de optimale diagnostiek van volwassen patiënten met een klinische verdenking van een Veneuze Trombo-Embolie (VTE)?

Aanbeveling

DVT

Voor volwassen patiënten met een verdenking op een eerste DVT

Pas een klinische beslisregel toe bij patiënten met een klinische verdenking van een DVT. Volg hierbij de stappen uit het stroomschema 'Diagnostiek bij vermoeden op een (recidief) DVT':

1. Hoge waarschijnlijkheid DVT op basis van klinische beslisregel

Voer compressie-echografie uit om de aanwezigheid van een proximale DVT aan te tonen dan wel uit te sluiten.

2. Lage waarschijnlijkheid DVT op basis van klinische beslisregel

Voer een D-dimeer test uit.

- Indien D-dimeer test > 500 µg/L: Voer compressie-echografie uit om de aanwezigheid van een proximale DVT aan te tonen dan wel uit te sluiten.
- Indien D-dimeer test ≤ 500 µg/L: proximale DVT is uitgesloten

Indien echografie laagdrempelig beschikbaar is: Overweeg om de combinatie klinische beslisregel/D-dimeer test over te slaan en direct een 2-punts compressie-echografie te verrichten om een proximale DVT uit te sluiten of aan te tonen.

Voor volwassen patiënten met een verdenking op een recidief DVT

Pas een klinische beslisregel toe bij patiënten met een klinische verdenking van een recidief DVT. Volg hierbij de stappen uit het stroomschema 'Diagnostiek bij vermoeden op een (recidief) DVT':

1. Hoge waarschijnlijkheid DVT op basis van klinische beslisregel

Voer compressie-echografie uit om de aanwezigheid van een proximale DVT aan te tonen dan wel uit te sluiten. Er is sprake van een recidief proximale DVT in het geval van een abnormale 2-punts compressie-echografie in een nieuw veneus segment of indien het niet comprimeerbare oude veneuze segment met ≥ 4 mm is toegenomen.

2. Lage waarschijnlijkheid DVT op basis van klinische beslisregel

Voer een D-dimeer test uit.

- Indien D-dimeer test > 500 µg/L: Voer compressie-echografie uit om de aanwezigheid van een proximale DVT aan te tonen dan wel uit te sluiten. Er is sprake van een recidief proximale DVT in het geval van een abnormale 2-punts compressie-echografie in een nieuw veneus segment of indien het

oude niet comprimeerbare veneuze segment met ≥ 4 mm is toegenomen.

- Indien D-dimeer test ≤ 500 $\mu\text{g/L}$: proximale DVT uitgesloten

Indien de compressie echografie niet eenduidig is: overweeg om een MRDTI toe te passen teneinde een recidief DVT aan te tonen dan wel uit te sluiten.

Indien echografie laagdrempelig beschikbaar is: Overweeg om de combinatie klinische beslisregel/D-dimeer test over te slaan en direct een 2-punts compressie-echografie te verrichten om een recidief proximale DVT uit te sluiten, - of aan te tonen.

Longembolie

Sluit een eerste of herhaalde episode van longembolie uit met behulp van een lage klinische voorafkans (vastgesteld met een beslisregel) en een normale D-dimeer test bij patiënten met een verdenking op een longembolie. Overweeg hierbij om het YEARS-algoritme te gebruiken.

Sluit een eerste of herhaalde episode van een longembolie uit of toon een longembolie aan met een CTPA bij patiënten met een hoge klinische waarschijnlijkheid of afwijkende D-dimeer test.

Volg hierbij de stappen uit het stroomschema 'Diagnostiek bij verdenking op een longembolie'.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

DVT

Bij patiënten met een klinische verdenking op DVT hebben klinische beslisregels – waarvan de Wells-regel de meest gebruikte is (Wells, 2003) – in combinatie met een D-dimeer test mogelijk een hoge negatief voorspellende waarde (NPV) en hoge sensitiviteit om een proximale DVT uit te sluiten, maar een lage specificiteit om de diagnose DVT vast te stellen. De bewijskracht hiervoor is laag door de verschillende prevalenties (12% in Parpia (2019) en 26% in Geersing (2014)), toegepaste referentiestandaarden en indextesten (mix kwalitatieve en kwantitatieve D-dimeer assay) in de studies. Voor de NPV kon per diagnostische strategie alleen een puntschatting worden berekend, waardoor informatie over de spreiding en heterogeniteit niet te bepalen was.

De hoge sensitiviteit en NPV betekent dat patiënten met een negatieve uitslag geen diagnostisch vervolgonderzoek (echografie) hoeven te ondergaan. De lagere specificiteit betekent dat fout positieven kunnen optreden als alleen klinische beslisregels in combinatie met een D-dimeer test wordt gehanteerd om een DVT aan te tonen, dus dat vervolgonderzoek vereist is om een diagnose te stellen.

Twee-punts compressie-echografie heeft een hoge sensitiviteit (90,1% (95% BI: 86,5 tot 92,8)) om een eerste episode van proximale DVT uit te sluiten en een hoge specificiteit 98,5% (95% BI 97,6 tot 99,1%) om een eerste episode van proximale DVT aan te tonen (Lensing, 1989 en Bhatt, 2020). Dit is dus het beeldvormend vervolgonderzoek van keuze om DVT aan te tonen of uit te sluiten. Omdat 2-punts compressie-echografie veelal laagdrempelig beschikbaar is, steeds meer met point-of-care echomachines uitgevoerd wordt, goedkoop is en geen nadelige effecten op de patiënt heeft, kan ervoor gekozen worden om de stap met de

voorafkants bepaling en D-dimeer test over te slaan. Als alternatief kan een zogenaamde complete compressie-echografie worden uitgevoerd. Deze methode is arbeidsintensiever omdat meer veneuze segmenten in het bovenbeen en onderbeen onderzocht moeten worden. Daarnaast is het potentiële probleem van overdiagnostiek van geïsoleerde kuit(spier)vene tromboses waarvan de noodzaak voor behandeling wordt betwijfeld (Bernardi, 2008). De NHG-Standaard kiest daarom voor een 2-punts compressie-echografie (CUS). Indien men kiest om een complete CUS uit te voeren en deze niet beschikbaar is buiten kantooruren kan alsnog een 2-punts compressie-echografie worden uitgevoerd volgens het stroomschema.

Bij klinische verdenking op een recidief DVT is de echografie minder specifiek door het frequent voorkomen van persisterende stolselresten na een eerste DVT. Zo bleek in een retrospectieve studie, dat bij 29 van de 90 patiënten (32%) bij wie een CUS was verricht vanwege een verdenking van een recidief ipsilaterale DVT, de diagnose niet met zekerheid kon worden gesteld door ontbreken van eerder aanwezige CUS-uitslagen, met als gevolg dat deze patiënten mogelijk onterecht met langdurige antistolling behandeld werden. (Tan, 2010). De persisterende stolselresten kunnen vaak niet goed onderscheiden worden van een nieuwe DVT-episode, tenzij er een uitgangsechografie aanwezig is die aantoont dat een stolsel is ontstaan in een nieuw veneus segment, of dat de comprimeerbaarheid van het vat met tenminste 2-4 mm is afgenomen. Het maken van een uitgangsc compressie-echografie in alle patiënten die stoppen met antistolling na een eerste DVT in de Nederlandse situatie is echter niet kosteneffectief gebleken (de Jong, 2023). Uit onderzoek blijkt dat 'MR direct thrombus imaging' (MRDTI) een vers stolsel kan onderscheiden van stromend bloed of een chronisch reststolsel, door de metabole omzetting van hemoglobine in methemoglobine (Tan, 2014 en van Dam, 2020). Indien compressie echografie geen zekerheid geeft, kan MRDTI worden toegepast om een finale diagnose te stellen. In de Nederlandse situatie is aangetoond dat het gebruik van deze techniek kosteneffectief is (van Dam, 2021). De MRDTI kan vanaf een half jaar na de index DVT-diagnose gebruikt worden (voor die tijd kan de MRDTI nog positief zijn), en wordt het best ingezet in de eerste dagen tot twee weken het na ontstaan van de symptomen (van Dam, 2020).

Longembolie

Bij patiënten met een klinische verdenking op een longembolie, met klachten die minder dan twee weken geleden zijn ontstaan, hebben klinische beslisregels in combinatie met een D-dimeer test mogelijk een hoge negatief voorspellende waarde en hoge sensitiviteit voor het uitsluiten, maar een lage specificiteit om de diagnose longembolie vast te stellen. Het YEARS-algoritme is een veilig, efficiënt en kosteneffectief diagnostisch algoritme (Van der Pol, 2018). Het merendeel (86%) van de patiënten presenteerde zich op de spoedeisende hulp. In subgroep analyses is de NPV lager in patiënten met kanker of een verleden van eerder doorgemaakte VTE. De bewijskracht hiervoor is laag door verschillen in prevalentie, de referentiestandaard en gebruikte indextest in de studies. Voor de NPV kon per diagnostische strategie alleen een puntschatting worden berekend, waardoor informatie over de spreiding en heterogeniteit niet te bepalen was. Het YEARS-algoritme is eenvoudig te gebruiken in de dagelijkse praktijk en wordt in Nederlandse ziekenhuizen veel toegepast. Ook worden juist in jongere patiënten CT-scans voorkomen, in tegenstelling tot de leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde. Om deze redenen verdient dit algoritme de voorkeur.

De hoge sensitiviteit en NPV betekent dat patiënten met een negatieve uitslag geen diagnostisch vervolgonderzoek (CT-scan) hoeven te ondergaan. De lagere specificiteit betekent dat fout positieven kunnen

optreden als alleen klinische beslisregels in combinatie met een D-dimeer test wordt gehanteerd om een longembolie vast te stellen, dus dat vervolgonderzoek vereist is om een diagnose te stellen. De interpretatie van de hogere incidentie van fout-negatieve uitslagen bij patiënten met een voorgeschiedenis van VTE en kanker is complex. Allereerst is de achtergrond incidentie van (nieuwe) VTE in deze patiëntengroep duidelijk hoger dan in personen zonder deze voorgeschiedenis. Dat blijkt ook uit de observatie dat de incidentie van een fout-negatieve CT-uitslag ook hoger is bij deze patiënten (Stals, 2022 en van der Pol, 2018). Voor de berekening van de proportie van fout-negatieve uitslagen wordt gekeken in een periode van drie maanden, waarbij het de vraag is of een nieuwe VTE na twee maanden follow-up daadwerkelijk een gemiste diagnose is, of een nieuwe episode. De hoogste proportie van fout-negatieve uitslagen wordt gevonden in de meer recent ontworpen diagnostische algoritmes zoals YEARS. Dat wordt mogelijk voor een deel verklaard door een werkelijk hoger aantal gemiste diagnoses omdat het aantal CT-scans dat wordt gemaakt veel lager ligt, maar ook omdat een deel van de gemiste diagnoses kleine, subsegmentale longembolieën betreffen, waarvan de relevantie onduidelijk is (van der Pol, 2018). Het is dus de vraag of dit geen overdiagnostiek betreft, en het werkelijk relevante diagnostische missers zijn. In studies, waarin de nieuwe algoritmes daadwerkelijk zijn toegepast, was er geen belangrijk signaal van een opvallend hoog aantal gemiste diagnoses als op basis van YEARS de diagnose zonder beeldvorming was uitgesloten. Een laatste argument is dat, vooral in de groep patiënten met een actieve maligniteit, onverwacht overlijden tijdens de studie frequent voorkwam en in de regel op conservatieve wijze geduid werd als recidief longembolie (Stals, 2022). In algoritmes waar een lagere proportie van patiënten aan een CT-scan wordt onderworpen, neemt het aantal overlijdens -en dus vaak meegetelde diagnostische missers- proportioneel toe in de groep die geen CT-scan kreeg.

CT-pulmonalis angiografie (CTPA) heeft een hoge sensitiviteit (83-100%) om zowel een eerste als herhaalde episode van longembolie uit te sluiten en een hoge specificiteit (89-97-%) om zowel een eerste als herhaalde episode van longembolie aan te tonen (Remy-Jardin, 2007). Deze scan is in alle Nederlandse ziekenhuizen laagdrempelig beschikbaar en geldt als eerste keus beeldvormende test bij verdenking longembolie. Het voordeel van CTPA boven nucleair onderzoek (ventilatie-perfusie scan) is het lagere aantal niet-diagnostische uitslagen, de betere mogelijkheid om met deze beeldvorming gelijktijdig een alternatieve diagnose te stellen en de informatie over hartfunctie – rechter-linker ventrikel ratio - die geëxtraheerd kan worden en prognostische relevantie heeft voor patiënten met een aangetoonde longembolie. Het nadeel van CTPA ten opzichte van nucleair onderzoek is dat er meer ioniserende stralen aan te pas komen, wat voornamelijk bij jongere personen en vrouwen een zorg is. Daarnaast kunnen soms ernstige allergische reacties optreden bij toediening van het contrast. Vanwege deze - en logistieke redenen is het beperken van het aantal CTPA-scans een prioriteit. In de afweging over welke diagnostische strategie preferentieel gebruikt wordt, is de efficiëntie van het algoritme dan ook relevant.

In de IPDMA van patiënten met verdenking longembolie zoals in deze module besproken, waren geen zwangere vrouwen geïncludeerd. Een alternatieve diagnostische regel (LEFt) voor zwangere patiënten met een klinische verdenking van DVT wordt momenteel prospectief gevalideerd, maar is dus formeel niet inzetbaar in de dagelijkse praktijk. Bij zwangeren met een hoge verdenking op een DVT maar een normale echo moet gedacht worden aan een geïsoleerde bekkenvene trombose. Aanwijzingen daarvoor kunnen gevonden worden met doppler echografie. Ook de MRDTI-scan is uitermate geschikt voor het stellen van deze diagnose omdat er geen contrast voor nodig is en niet gepaard gaat met ioniserende straling.

Voor zwangere patiënten met verdenking longembolie geldt dat de diagnostische algoritmen van de niet zwangere patiënten gevolgd kunnen worden (van der Pol, 2019). Voor kinderen gelden andere algoritmen (buiten het bestek van deze module). Bij patiënten met kanker is de kans op een nieuwe diagnose DVT of longembolie na het uitsluiten van een longembolie (zowel middels beslisregel/D-dimeer test als CT-scan) twee tot vier keer hoger dan bij patiënten zonder kanker. Er loopt onderzoek om vast te stellen wat de meerwaarde is van het volgen van het YEARS-algoritme boven direct en alleen een CT-scan in alle patiënten. Patiënten met kanker zijn meegenomen in de studies waarin de diagnostische algoritmes met een beslisregel en D-dimeer test zijn getest. Om die reden en tot deze studie afgerond is, kan de diagnostiek bij hen ook volgens het routine algoritme verlopen.

Patiënten die therapeutische antistolling gebruiken op het moment van verdenking op VTE dienen meteen verwezen te worden voor een beeldvormende test: de D-dimeer test kan door de antistolling een lage waarde geven, waarmee de sensitiviteit en daarmee de NPV ruimschoots buiten de gestelde veiligheidsnorm vallen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van het diagnostische traject bij een vermoeden op een VTE is het op veilige wijze uitsluiten dan wel aantonen van een diepe veneuze trombose of een longembolie. Het belangrijkste voordeel van het diagnostisch algoritme is dat in een groot deel van de patiënten geen radiologisch onderzoek nodig is. Bij de diagnostiek van longembolie betekent dit dat er geen CT-scan nodig is (wat gepaard gaat met stralenbelasting), dat de doorlooptijd op de spoedeisende hulp korter is en dat de patiënt sneller duidelijkheid heeft over de diagnose.

Kosten (middelenbeslag)

Er is aangetoond dat het invoeren van het YEARS-algoritme ten opzichte van het gebruik van de Wells-regel en een D-dimeer test met een vaste afkapwaarde resulteert in een kostenbesparing op de Spoedeisende hulp (van der Pol, 2018). Een formele kosteneffectiviteitsanalyse ontbreekt in de literatuur.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er is geen kwantitatief of kwalitatief onderzoek gedaan naar de aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de diagnostische procedures. Met betrekking tot diagnostische procedures wordt er in de praktijk altijd een afweging gemaakt tussen veiligheid (het al dan niet missen van een aandoening) en efficiëntie (geen onnodige diagnostische procedures).

De aanbevolen diagnostische algoritmen die besproken worden in deze richtlijn, worden momenteel gebruikt door het grootste deel van de Nederlandse ziekenhuizen. Veel van de studies zijn uitgevoerd in de Nederlandse setting, wat de validiteit van de resultaten voor de Nederlandse setting onderstreept. De werkgroep verwacht daarom geen problemen ten aanzien van de haalbaarheid, aanvaardbaarheid en implementatie.

DVT

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

De combinatie van een klinische beslisregel en een D-dimeer test is een eenvoudige, veilige en non-invasieve manier om een proximale DVT uit te sluiten. Het voordeel hiervan is dat deze combinatie van testen aan het bed van de patiënt kan worden uitgevoerd en er geen noodzaak is om beeldvorming te verrichten. Voor het aantonen en het uitsluiten van een DVT bij een patiënt met een hoge klinische waarschijnlijkheid op de aandoening is een compressie-echografie noodzakelijk. Compressie-echografie neemt weinig tijd in beslag en is laagdrempelig beschikbaar.

Longembolie

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de diagnostische procedure

De combinatie van een klinische beslisregel en een D-dimeer test is een eenvoudige, veilige en non-invasieve manier om een longembolie uit te sluiten indien de klinische waarschijnlijkheid op deze aandoening niet hoog is. Het voordeel hiervan is dat deze combinatie van testen aan het bed van de patiënt kan worden uitgevoerd en er geen noodzaak is om een imaging test uit te voeren. Voor het aantonen en uitsluiten van een longembolie bij een patiënt met een hoge klinische waarschijnlijkheid op de aandoening is een CTPA noodzakelijk. CTPA is laagdrempelig beschikbaar en is de meest gebruikte radiologische modaliteit. De werkgroep adviseert om te overwegen hierbij het YEARS-algoritme te gebruiken. Ondanks een lagere NPV in de subgroepen van patiënten met kanker en patiënten met een VTE in de voorgeschiedenis, is er naar de mening van de werkgroep onvoldoende aanleiding om het YEARS-algoritme niet aan te bevelen in deze groepen.

Onderbouwing

Achtergrond

It has become routine to start the diagnostic process in patients suspected of deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) with a clinical decision rule and a D-dimer test. Based on the results of these two tests, selective imaging is applied to exclude or confirm a diagnosis. This means that patients with a negative result of the clinical decision rule and D-dimer test do not need expensive and time-consuming diagnostic follow-up examination (i.e. radiological imaging). It is important to determine the accuracy of the clinical decision rules in combination with D-dimer testing. It is important that a negative test result really excludes the diagnosis, so has a high negative predictive value (NPV).

Conclusies / Summary of Findings

Part I: Deep vein thrombosis (DVT)

Negative predictive value

Low GRADE	The evidence suggests that clinical decision rules plus d-dimer testing may have a high negative predictive value in patients suspected of having deep vein thrombosis in the referred secondary care setting. <i>Sources: Geersing, 2014; Parpia, 2019</i>

Specificity and sensitivity

Low GRADE	The evidence suggests that clinical decision rules plus d-dimer testing may be sensitive but not specific in diagnosing patients suspected of having deep vein thrombosis. <i>Source: Parpia, 2019</i>

Part II: Pulmonary embolism (PE)

Negative predictive value

Overall

Low GRADE	The evidence suggests that clinical decision rules plus d-dimer testing may have a high negative predictive value in patients suspected of having pulmonary embolism in the referred secondary care setting. <i>Source: Geersing 2022</i>

Subgroups

Low GRADE	In patients with cancer or a history of VTE, the evidence suggests that clinical decision rules plus d-dimer testing may have a lower negative predictive value for patients suspected of having pulmonary embolism in the hospital setting than the patients without cancer and/or a history of VTE. <i>Source: Stals 2022</i>

Specificity and sensitivity

Moderate GRADE	The evidence suggests that clinical decision rules plus d-dimer testing likely are sensitive but not specific in diagnosing patients suspected of having pulmonary embolism in the referred secondary care setting. <i>Source: Geersing 2022</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Part I: Deep vein thrombosis (DVT)

Geersing (2014) performed an IPD meta-analysis to assess the safety of an unlikely score on the Wells rule combined with a negative D-dimer test result for excluding DVT in outpatients. The authors report the diagnostic failure rate and efficiency for different settings, including in the secondary/hospital setting. Studies were included if they (1) included outpatients with clinically suspected DVT, (2) assessed variables to calculate the Wells rule, (3) had a prospective follow-up design, and (4) applied a reference standard of imaging and/or clinical follow-up for three months in those in whom DVT was ruled out without imaging. A previous meta-analysis and literature search to update the results from 2006 yielded 13 studies that fulfilled these criteria, resulting in a sample size of 10,002 patients. A DVT diagnosis was present in 1864 (19%) of all patients; the prevalence varied from 5% to 39% between studies. 62% were female and the median age was 59 years. The subgroup analysis for hospital care for studies with D-dimer data included 4,511 patients from 5 studies with a prevalence varying from 16% to 39%. For D-dimer testing both qualitative and quantitative assays were used, with a mix of thresholds for the quantitative assays (the threshold used within the study). The IPD meta-analysis was performed on imputed data with multilevel logistic regression models involving a random

intercept for study (to account for the clustering of patients within studies). Two outcome measures were reported by the authors: (1) diagnostic failure rate: the mean predicted probability of DVT in patients with a score ≤ 1 on the Wells rule combined with a negative D-dimer test result and (2) efficiency: the proportion of individuals classified by the strategy as DVT considered excluded without imaging. Thus, the failure rate is similar to a false negative test result (i.e. 1 minus negative predictive value) and efficiency is similar to the true negatives plus false negatives as proportion of the total study population.

Parpia (2019) performed an IPD meta-analysis to assess the accuracy of different clinical decision rules (CDRs) for excluding DVT in outpatients. The CDRs investigated were Wells score ≤ 1 combined with either a fixed (500 $\mu\text{g/L}$) or age-adjusted D-dimer thresholds (age $\times 10 \mu\text{g/L}$ in patients aged >50 years). This study used three studies that quantitatively measured D-dimer levels from the IPD database established by Geersing (2014) plus one additional study performed by their group. Studies were included if they (1) included outpatients with clinically suspected DVT, (2) assessed variables to calculate Wells rule, (3) had a prospective follow-up design, (4) applied a reference standard of imaging and/or clinical follow-up for three months in those in whom DVT was ruled out without imaging at initial presentation and (5) used quantitative D-dimer assays. Four studies with 3,368 patients fulfilled these criteria. 814 patients with a Wells score of >2 were excluded as D-dimer is not recommended to exclude DVT in these patients. Ultimately, 2554 patients were included in the analysis. A DVT diagnosis was present in 12% of all patients; this prevalence varied from 5% to 31% between studies. Distribution of patients in Wells 0 or 1-2 also varied across studies. 64% of all patients were female, the mean age was 59 years and 44% had a low CPTP. Three studies were performed in the secondary care setting and one study in the primary care setting. The authors performed a two-stage meta-analysis, first obtaining summary estimates for each separate study, and second combining these using a meta-analysis model.

Part II: Pulmonary embolism(PE)

Geersing (2022) performed a systematic review and IPD meta-analysis to examine the use of different CDRs for ruling out acute PE in a variety of healthcare settings. The CDRs investigated were Wells and revised Geneva scores combined with D-dimer interpretations either using a fixed cut-off (using either qualitative or quantitative D-dimer testing), adjusted to pretest probability (PTP), or age-adjusted D-dimer thresholds (age $\times 10 \mu\text{g/L}$ in patients aged >50 years), as well as the YEARS algorithm. In the YEARS algorithm the D-dimer threshold depends on clinical pretest probability (CPTP) assessment (as in: higher D-dimer threshold for patients with a low CPTP). For the PTP adjusted D-dimer levels, low probability (Wells score of ≤ 4 or Geneva score of ≤ 5) has a D-dimer cut-off of 1000 ng/ml and moderate probability (Wells score of > 4 or Geneva score of ≥ 6) has a D-dimer cut-off of 500 ng/ml. If PE could not be ruled out based on the combination of CDR and D-dimer testing, a computed tomography pulmonary angiography (CTPA) was ordered to confirm or refute the diagnosis. Studies were included if they (1) included patients with clinically suspected PE, (2) assessed variables to calculate at least 1 of the CDRs of interest, (3) had a prospective follow-up or cross-sectional study design, (4) provided a clear description of the healthcare setting, (5) involved at least 50 patients with confirmed VTE and (6) applied a reference standard of either imaging or a clinical follow-up of at least 1 month in those in whom PE was ruled out at initial presentation without imaging. In addition, studies were excluded if only qualitative D-dimer measurements were performed and patients with only low clinical pretest probability were included. A literature search from 1 January 1995 until 1 November 2021 in MEDLINE yielded 23 studies that fulfilled these criteria, accumulating to 35,248 patients available for analysis. For

referred secondary care, the analysis included 14 studies with 17,052 patients and a mean baseline PE prevalence of 20%. This prevalence varied from 14% to 41% between studies. Four outcome measures were reported by the authors: (1) diagnostic failure rate: "the predicted 3-month VTE incidence after exclusion of PE without imaging at baseline"; (2) efficiency: "the proportion of individuals classified by the strategy as PE considered excluded without imaging tests"; (3) sensitivity and (4) specificity. The IPD meta-analysis was performed on imputed data with multilevel logistic regression models involving a random intercept for study (to account for the clustering of patients within studies) for failure rate and efficiency. For sensitivity and specificity, univariate random effects modeling was used due to nonconvergence issues encountered in bivariate random effects modeling.

Stals (2022) performed a systematic review and IPD meta-analysis using the same dataset as the Geersing study described above, to examine the use of different CDRs for ruling out acute PE in important patient subgroups. The CDRs investigated were Wells and revised Geneva scores combined with fixed (500 µg/L) and age-adjusted D-dimer thresholds (age x 10 µg/L in patients aged >50 years), as well as the YEARS algorithm. In the YEARS algorithm the D-dimer threshold depends on clinical pretest probability (CPTP) assessment (as in: higher D-dimer threshold for patients with a low CPTP). If PE could not be ruled out based on the combination of CDR and D-dimer testing, a computed tomography pulmonary angiography (CTPA) was ordered to confirm or refute the diagnosis. Studies were included if they (1) included patients with clinically suspected PE, (2) assessed variables to calculate at least 1 of the CDRs of interest, (3) had a prospective follow-up or cross-sectional study design and (4) applied a reference standard of either imaging or clinical follow-up in those in whom PE was ruled out without imaging. In addition, studies were excluded if only qualitative D-dimer measurements were performed and patients with only low clinical pretest probability were included. A literature search from 1 January 1995 until 1 January 2021 in MEDLINE yielded 16 studies that fulfilled these criteria, accumulating to 20 553 patients available for analysis. A VTE diagnosis was present in 3932 (19%) of all patients; this prevalence varied from 7.4% to 41% between studies. The IPD meta-analysis was performed on imputed data with multilevel logistic regression models with a random intercept for study (to account for the clustering of patients within studies). Two outcome measures were reported by the authors: (1) diagnostic failure rate: "the predicted 3-month VTE incidence after exclusion of PE without imaging at baseline." and (2) efficiency: "the proportion of individuals classified by the strategy as PE considered excluded without imaging tests". The authors performed pre-defined subgroup analyses for active cancer (as defined in the original studies) and history of VTE.

Results

Part I: Deep vein thrombosis (DVT)

Negative predictive value

In the study of Geersing (2014), 4,511 patients were analysed in an IPD meta-analysis to assess the accuracy of an unlikely score on the Wells rule (≤ 1) combined with a negative D-dimer test result for excluding DVT.

Enough information was available to post hoc estimate the negative predictive value (NPV) as following: $NPV = 1 - \text{failure rate}$. Results are shown in Table 1.

In the study of Parpia (2019), 2,554 patients with low (≤ 0) or moderate (1-2) Wells scores were analysed in an IPD meta-analysis to assess the accuracy of different CDRs for excluding DVT in hospital and primary care

outpatients. Restricting to a population with low or moderate Wells-pre-test probability means a lower prevalence of DVT, which can lead to higher NPV estimates. Results are shown in Table 1.

Sensitivity and specificity

In the study of Parpia (2019), 2,554 patients with low (≤ 0) or moderate (1-2) Wells scores were analysed in an IPD meta-analysis to assess the accuracy of different CDRs for excluding DVT in hospital and primary care outpatients. Results are shown in Table 1.

Table 1. Failure rate, efficiency, negative predictive value (NPV), sensitivity and specificity for an unlikely score on the Wells rule combined with a negative D-dimer test result for ruling out DVT (Geersing, 2014 and Parpia, 2019)

Study	Clinical decision rule	N	Prevalence DVT	Failure rate (%) (95%CI)	Efficiency (%) (95%CI)	NPV (%) (95%CI)	Sensitivity (%) (95%CI)	Specificity (%) (95%CI)
Geersing (2014)	Wells score (≤ 1) and negative D-dimer test	4511	26%	0.9 (0.0 to 1.9)	23.1% (12.8 to 38.3)	99.1**	-	-
Parpia (2019)*	Wells score (≤ 0) and D-dimer < 500 $\mu\text{g/L}$	2554	12%	0.2**	38.9 (29.1 to 48.7)	99.8 (99.5 to 100)	99.0 (97.8 to 100.0)	45.2 (39.6 to 50.9)
	Wells score (≤ 0) and age-adjusted D-dimer (age $\times 10$ $\mu\text{g/L}$ for > 50 years)	2554	12%	0.3**	47.4 (35.3 to 59.3)	99.7 (99.4 to 100.0)	98.0 (96.3 to 99.5)	54.7 (48.3 to 61.2)

* Parpia (2019) only included patients with low or moderate clinical pre-test probability on the Wells score. The lower prevalence of DVT can lead to higher NPV estimates.

** Enough information was available to post hoc estimate the negative predictive value (NPV) or failure rate as following: $\text{NPV} = 1 - \text{failure rate}$

Part II: Pulmonary embolism (PE)

Negative predictive value overall

In the study of Geersing (2022), 17,052 patients were analysed in an individual patient data meta-analysis to examine the use of different CDRs for ruling out acute PE in referred secondary care. Enough information was available to post hoc estimate the negative predictive value (NPV) for different CDRs as following: $\text{NPV} = 1 - \text{failure rate}$. Results are shown in Table 2. Using the Wells score with PTP adjusted D-dimer resulted in a NPV of 96.9, which is just below the minimally clinically relevant threshold of 97%.

Table 2. Failure rate, efficiency, negative predictive value (NPV), sensitivity and specificity for different clinical decision rules for ruling out acute PE (Geersing, 2022)

Clinical decision rule	N	Failure rate (% (95%CI))	Efficiency (% (95%CI))	NPV (%)*	Sensitivity (% (95%CI))	Specificity (% (95%CI))
Wells score with qualitative/fixed D-dimer threshold <500 µg/L	15 531	0.75 (0.50 to 1.13)	29.57 (25.39 to 34.12)	99.3	98.38 (95.87 to 99.41)	36.89 (32.53 to 41.47)
Wells score with fixed D-dimer threshold <500 µg/L	15 114	0.32 (0.17 to 0.60)	27.77 (23.05 to 33.03)	99.7	99.59 (99.10 to 99.82)	35.21 (30.19 to 40.57)
Wells score with age-adjusted D-dimer threshold (age x 10 µg/L for >50 years)	15 114	0.65 (0.43 to 0.99)	32.91 (27.85 to 38.39)	99.4	98.93 (98.15 to 99.39)	41.58 (36.42 to 46.93)
Wells score with PTP adjusted D-dimer	15 114	3.06 (2.47 to 3.78)	48.78 (43.64 to 53.94)	96.9	93.25 (91.91 to 94.38)	60.80 (56.24 to 65.19)
Revised Geneva score with qualitative/fixed D-dimer threshold <500 µg/L	13 245	1.17 (0.79 to 1.74)	30.46 (26.75 to 34.44)	98.8	97.75 (93.86 to 99.27)	39.25 (34.57 to 44.14)
Revised Geneva score with fixed D-dimer threshold <500 µg/L	12 828	0.37 (0.19 to 0.74)	28.77 (26.20 to 31.48)	99.6	99.53 (98.88 to 99.80)	37.23 (34.00 to 40.57)
Revised Geneva score with age-adjusted D-dimer threshold (age x 10 µg/L for >50 years)	12 828	0.81 (0.51 to 1.27)	35.25 (32.76 to 37.82)	99.2	98.51 (97.37 to 99.16)	45.27 (42.63 to 47.95)
Revised Geneva score with PTP adjusted D-dimer	12 828	2.95 (2.34 to 3.71)	43.02 (38.28 to 47.31)	97.1	98.51 (97.37 to 99.16)	45.27 (42.63 to 47.95)
YEARS algorithm (D-dimer threshold, 1000 µg/L if 0 YEARS items and D-dimer 500 µg/L if 1–3 YEARS items)	15 114	2.10 (1.59 to 2.75)	43.38 (38.86 to 48.01)	97.9	96.15 (94.87 to 97.12)	54.39 (49.87 to 58.85)

* Enough information was available to post hoc estimate the negative predictive value (NPV) for different CDRs as following: $NPV = 1 - \text{failure rate}$

Negative predictive value in two subgroup analyses

Two subgroups were analysed: patients with cancer and history of VTE. These subgroups were arbitrarily chosen because their patient characteristics may influence the performance of the diagnostic algorithms. In particular, the prevalence of VTE is often higher, and as a result the NPV is lower. As a result, certain algorithms may be less safe. In the study of **Stals (2022)**, 20,553 patients were analysed in an individual

patient data meta-analysis to examine the use of different CDRs for ruling out acute PE. Sufficient information was available to post-hoc estimate the negative predictive value (NPV) for different CDRs as follows: NPV = 1 - failure rate. Results for the subgroup analyses for active cancer are shown in Table 3. Results for the subgroup analyses for history of VTE are shown in Table 4. In cancer patients and patients with a history of VTE, the NPV is slightly below the minimally clinically relevant threshold of 97%, when using the YEARS algorithm. However, as the baseline prevalence of PE is considerably higher in those specific subgroups and the sensitivity was above 90% (data not reported in Stals (2022) but retrieved by personal communication), these NPV's (96.6 and 96.5, respectively) are within the acceptable range (Dronkers, 2021).

Table 3. Failure rate, efficiency, and negative predictive value (NPV) for different clinical decision rules for ruling out acute PE in patients with and without cancer (Stals, 2022)

Clinical decision rule	No cancer (N = 18,334)			Cancer (N = 2,219)		
	Failure rate (% (95%CI))	Efficiency (% (95%CI))	NPV*	Failure rate (% (95%CI))	Efficiency (% (95%CI))	NPV*
Wells score with fixed D-dimer threshold (500 µg/L)	0.36 (0.14–0.94)	28 (12–53)	99.6	No failures	9.6 (3.4–24)	100
Wells score with age-adjusted D-dimer threshold (age x 10 µg/L for >50 years)	0.74 (0.32–1.7)	34 (17–56)	99.3	1.1 (0.25–4.7)	15 (6.2–31)	98.9
Revised Geneva score with fixed D-dimer threshold (500 µg/L)	0.5(0.21–1.4)	33 (15–57)	99.4	1.3 (0.26–6.6)	12 (4.6–27)	98.7
Revised Geneva score with age-adjusted D-dimer threshold (age x 10 µg/L for >50 years)	1 (0.43–2.5)	39 (22–60)	99	2.5 (0.73–8.0)	18 (8.5–34)	97.5
YEARS algorithm (D-dimer threshold, 1000 µg/L if 0 YEARS items and D-dimer 500 µg/L if 1–3 YEARS items)	1.7 (0.74–4.0)	44 (24–66)	98.3	3.4 (1.2–9.0)	21 (9.6–39)	96.6

* Enough information was available to post hoc estimate the negative predictive value (NPV) for different CDRs as following: NPV = 1 - failure rate

Table 4. Failure rate, efficiency, and negative predictive value (NPV) for different clinical decision rules for ruling out acute PE in patients with and without a history of VTE (Stals, 2022)

Clinical decision rule	No history of VTE (N = 17611)			History of VTE (N = 2942)		
	Failure rate (% (95%CI))	Efficiency (% (95%CI))	NPV*	Failure rate (% (95%CI))	Efficiency (% (95%CI))	NPV*
Wells score with fixed D-dimer threshold (500 µg/L)	0.33 (0.14–0.77)	30 (13–55)	99.7	0.48 (0.07–3.4)	12 (4.5–28)	99.5
Wells score with age-adjusted D-dimer threshold (age x 10 µg/L for >50 years)	0.70 (0.35–1.4)	36 (19–57)	99.3	1.0 (0.23–4.3)	15 (6.7–30)	99
Revised Geneva score with fixed D-dimer threshold (500 µg/L)	0.48 (0.21–1.1)	33 (15–58)	99.5	1.2 (0.39–3.3)	21 (8.6–43)	98.8
Revised Geneva score with age-adjusted D-dimer threshold (age x 10 µg/L for >50 years)	0.87 (0.43–1.7)	39 (21–60)	99.1	2.5 (1.1–5.7)	27 (14–47)	97.5
YEARS algorithm (D-dimer threshold, 1000 µg/L if 0 YEARS items and D-dimer 500 µg/L if 1–3 YEARS items)	1.5 (0.77–2.9)	44 (24–66)	98.5	3.5 (1.7–7.2)	32 (16–54)	96.5

* Enough information was available to post hoc estimate the negative predictive value (NPV) for different CDRs as follows: $NPV = 1 - \text{failure rate}$

Sensitivity and specificity

In the study of Geersing (2022), 17,052 patients were analysed in an individual patient data meta-analysis to examine the use of different CDRs for ruling out acute PE in referred secondary care. Results are shown in Table 2.

Level of evidence of the literature

Part I: Deep vein thrombosis (DVT)

The evidence was derived from one systematic review with an IPD meta-analysis and a second follow-up IPD meta-analysis. The level of evidence for all reported outcome measures started at 'high quality'.

Negative predictive value

The level of evidence regarding the critical outcome measure negative predictive value was downgraded by two levels to low, because of: study limitations including differences in the index test (mix qualitative and quantitative D-dimer assays with different thresholds), heterogeneity in DVT prevalence, lack of blinding of the reference standard assessor, only point estimates for NPV could be post hoc estimated from the reported information, and exclusion of patients with a Wells score >2 in the study of Parpia et al (2019) (-2 risk of bias).

Sensitivity and specificity

The level of evidence regarding the important outcome measure sensitivity was downgraded by two levels to low because of: study limitations including different settings (one of four studies included in meta-analysis in the primary care setting), heterogeneity in DVT prevalence and distribution of patients in Wells 0 or 1-2, lack

of blinding of the reference standard assessor, and exclusion of patients with a Wells score >2 (-2 risk of bias).

The level of evidence regarding the important outcome measure specificity was downgraded by two levels to low because of: study limitations including different settings (primary and secondary care), heterogeneity in DVT prevalence and distribution of patients in Wells 0 or 1-2, lack of blinding of the reference standard assessor, and exclusion of patients with a Wells score >2 (-2 risk of bias).

Part II: Pulmonary embolism

The evidence was derived from two systematic reviews and IPD meta-analyses. The level of evidence for all reported outcome measures started at 'high quality'.

Negative predictive value overall

For the main results, the level of evidence regarding the critical outcome measure negative predictive value was downgraded by two levels to low because of: study limitations including heterogeneity in prevalence, only point estimates for NPV could be post hoc estimated from the reported information, unclear reference standard, and index test issues (-2 risk of bias).

Negative predictive value subgroup analyses

For the subgroup results, the level of evidence regarding the critical outcome measure negative predictive value was downgraded by two levels to low because of: study limitations including heterogeneity in prevalence, only point estimates for NPV could be post hoc estimated from the reported information, unclear reference standard, and index test issues (-2 risk of bias).

Sensitivity and specificity

The level of evidence regarding the important outcome measure sensitivity was downgraded by one level to moderate because of: study limitations including heterogeneity in prevalence, unclear reference standard, and index test issues (-1 risk of bias).

The level of evidence regarding the important outcome measure specificity was downgraded by one level to moderate because of: study limitations including heterogeneity in prevalence, unclear reference standard, and index test issues (-1 risk of bias).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following two questions:

Subquestion 1: What is the safety and efficiency of diagnostic algorithms consisting of a clinical decision rule, D-dimer and imaging in patients with a suspected first episode or a recurrent episode of deep vein thrombosis (DVT)?

P (Patients):	Adult patients with suspected first episode or relapsed DVT
I (Index test):	Positive outcome clinical decision rule + d-dimer
C (Comparison):	Negative outcome clinical decision rule + d-dimer
R (Reference):	Number of patients with DVT based on compression ultrasonography/Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging or during 3 months follow up
O (Outcomes):	Negative predictive value, sensitivity, specificity
T/S (Timing/setting):	Hospital

Subquestion 2: What is the safety and efficiency of diagnostic algorithms consisting of a clinical decision rule, D-dimer and imaging in patients with a suspected first episode or a recurrent episode of recurrent pulmonary embolism (PE)?

P (Patients):	Adult patients with suspected first episode or relapsed pulmonary embolism
I (Index test):	Positive outcome clinical decision rule + d-dimer
C (Comparison):	Negative outcome clinical decision rule + d-dimer
R (Reference):	Number of patients with pulmonary embolism based on CTPA, V-Q long scan of SPECT, or during 3 months follow up
O (Outcomes):	Negative predictive value, sensitivity, specificity
T/S (Timing/setting):	Hospital

Relevant outcome measures

The guideline development group considered negative predictive value (safety) as a critical outcome measure for decision making, and sensitivity and specificity as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

Per outcome, the working group defined the following minimal clinically important differences:

- Negative predictive value (NPV) of $\geq 97\%$
- Sensitivity of $\geq 90\%$
- Efficiency/specificity as high as possible

With respect to the NPV, a prevalence dependent cut-off value was applied in the discussion and recommendations, as recommended by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Dronkers, 2021). The combination of a clinical decision rule and a D-dimer test cannot confirm the diagnosis, and follow-up imaging is necessary to do this. Therefore the working group did not a priori define a minimal clinically important difference for efficiency/specificity.

For DVT, the NPV of a diagnostic algorithm in excluding proximal DVT was analysed (distal DVT was not taken into account). Proximal DVT is defined as a DVT at the level of the popliteal vein and/or located more proximal.

Search and select (Methods)

The databases Embase and Ovid/Medline were searched with relevant search terms from 2009 until 15-12-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 508 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- systematic reviews (searched in at least two databases, and detailed search strategy, risk of bias assessment and results of individual studies available), randomized controlled trials, or observational comparative studies,
- full-text English language publication,
- adult patients with suspected first episode or relapsed pulmonary embolism or DVT, and
- studies according to the PICO.

30 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 26 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and four studies were included.

Results

Four studies were included in the analysis of the literature. For DVT, two IPD meta-analyses were included. The second IPD meta-analysis by Parpia (2019) is a follow-up that reported on additional outcome measures (sensitivity and specificity) in a subsample of the first IPD meta-analysis (Geersing, 2014). For pulmonary embolism, two systematic reviews and individual-patient data (IPD) meta-analysis were included (Geersing, 2022; Stals 2022). Both studies report comparable results based on similar measures in an almost identical dataset. The two studies complement each other for the outcomes and subgroup analyses of interest for this guideline. Geersing (2022) was used as the main study since it also reports sensitivity and specificity, thus encompassing all outcomes of interest. From Stals (2022), 2 subgroup analyses are included, i.e. patients with cancer and those with suspected recurrent VTE. Important study characteristics and results of the four studies are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-10-2025

Beoordeeld op geldigheid : 23-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, Ghirarduzzi A, Verlato F, Anastasio R, Prati C, Piccioli A, Pesavento R, Bova C, Maltempo P, Zanatta N, Cogo A, Cappelli R, Bucherini E, Cuppini S, Noventa F, Prandoni P; Erasmus Study Group. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. JAMA. 2008 Oct 8;300(14):1653-9. doi: 10.1001/jama.300.14.1653. PMID: 18840838.

Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, Varghese J, Wooldridge D, Alturkmani HJ, Thomas M, Baig M, Bahaj W, Khatib R, Kehar R, Ponnappureddy R, Sethi A, Mustafa A, Nieuwlaat R, Lim W, Bates SM, Lang E, Le Gal G, Righini M, Husainat NM, Kalot MA, Al Jabiri YN, Schünemann HJ, Mustafa RA. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity:

a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv.* 2020 Apr 14;4(7):1250-1264. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000960. PMID: 32227213; PMCID: PMC7160276.

Van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, Eckerbom Å, Ghanima W, Gleditsch J, von Heijne A, Hofstee HMA, Hovens MMC, Huisman MV, Kolman S, Mairuhu ATA, Nijkeuter M, van de Ree MA, van Rooden CJ, Westerbeek RE, Westerink J, Westerlund E, Kroft LJM, Klok FA; Theia Study Group. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood.* 2020 Apr 16;135(16):1377-1385. Doi: 10.1182/blood.2019004114. PMID: 32016390.

van Dam LF, van den Hout WB, Gautam G, Dronkers CEA, Ghanima W, Gleditsch J, von Heijne A, Hofstee HMA, Hovens MMC, Huisman MV, Kolman S, Mairuhu ATA, Nijkeuter M, van de Ree MA, van Rooden CJ, Westerbeek RE, Westerink J, Westerlund E, Kroft LJM, Klok FA. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging for diagnosing recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood Adv.* 2021 Mar 9;5(5):1369-1378. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003849. PMID: 33661297; PMCID: PMC7948280.

Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, Kyrle PA, Huisman MV, Cannegieter SC, Klok FA. Toward a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2021 Jul;19(7):1834-1835. doi: 10.1111/jth.15357. PMID: 34176217.

Geersing, G. J., Zuithoff, N. P., Kearon, C., Anderson, D. R., Ten Cate-Hoek, A. J., Elf, J. L., Bates, S. M., Hoes, A. W., Kraaijenhagen, R. A., Oudega, R., Schutgens, R. E., Stevens, S. M., Woller, S. C., Wells, P. S., & Moons, K. G. (2014). Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g1340. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1340>.

Geersing, G. J., Takada, T., Klok, F. A., Büller, H. R., Courtney, D. M., Freund, Y., Galipienzo, J., Le Gal, G., Ghanima, W., Kline, J. A., Huisman, M. V., Moons, K. G. M., Perrier, A., Parpia, S., Robert-Ebadi, H., Righini, M., Roy, P. M., van Smeden, M., Stals, M. A. M., Wells, P. S., ... van Es, N. (2022). Ruling out pulmonary embolism across different healthcare settings: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS medicine*, 19(1), e1003905.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003905>.

de Jong CMM, van den Hout W, van Dijk CE, Heim N, van Dam LF, Dronkers C, Gautam G, Ghanima W, Gleditsch J, von Heijne A, Hofstee H, Hovens M, Huisman MV, Kolman S, Mairuhu ATA, van Mens TE, Nijkeuter M, van de Ree M, van Rooden JK, Westerbeek RE, Westerink J, Westerlund E, Kroft L, Klok FA. Cost-effectiveness of performing reference ultrasonography in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2023 Nov 20. doi: 10.1055/a-2213-9230. Epub ahead of print. PMID: 37984402.

Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, Krekt J, Wouter Ten Cate J, Huisman MV, Büller HR. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med.* 1989 Feb 9;320(6):342-5. doi: 10.1056/NEJM198902093200602. PMID: 2643771.

van der Pol LM, Bistervels IM, van Mens TE, van der Hulle T, Beenen LFM, den Exter PL, Kroft LJM, Mairuhu ATA, Middeldorp S, van Werkhoven JM, Ten Wolde M, Huisman MV, Klok FA. Lower prevalence of subsegmental pulmonary embolism after application of the YEARS diagnostic algorithm. *Br J Haematol.* 2018 Nov;183(4):629-635. doi: 10.1111/bjh.15556. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30198551; PMCID: PMC6282699.

van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertoletti L, Couturaud F, van Dooren YPA, Elias A, Faber LM, Hofstee HMA, van der Hulle T, Kruip MJHA, Maignan M, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV; Artemis Study Investigators. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1139-1149. doi: 10.1056/NEJMoa1813865. PMID: 30893534.

Parpia S, Takach Lapner S, Schutgens R, Elf J, Geersing GJ, Kearon C. Clinical pre-test probability adjusted versus age-adjusted D-dimer interpretation strategy for DVT diagnosis: A diagnostic individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2020 Mar;18(3):669-675. doi: 10.1111/jth.14718. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31869505.

Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Gefter WB, Gottschalk A, Mayo JR, Sostman HD. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2007 Nov;245(2):315-29. doi: 10.1148/radiol.2452070397. Epub 2007 Sep 11. PMID: 17848685.

Stals, M. A. M., Takada, T., Kraaijpoel, N., van Es, N., Büller, H. R., Courtney, D. M., Freund, Y., Galipienzo, J., Le Gal, G., Ghanima, W., Huisman, M. V., Kline, J. A., Moons, K. G. M., Parpia, S., Perrier, A., Righini, M., Robert-Ebadi, H., Roy, P. M., van Smeden, M., Wells, P. S., ... Klok, F. A. (2022). Safety and Efficiency of Diagnostic Strategies for Ruling Out Pulmonary Embolism in Clinically Relevant Patient Subgroups : A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Annals of*

Internal medicine, 175(2), 244–255. <https://doi.org/10.7326/M21-2625>.

Tan M, Mol GC, van Rooden CJ, Klok FA, Westerbeek RE, Iglesias Del Sol A, van de Ree MA, de Roos A, Huisman MV. Magnetic resonance direct thrombus imaging differentiates acute recurrent ipsilateral deep vein thrombosis from residual thrombosis. *Blood*. 2014 Jul 24;124(4):623-7. doi: 10.1182/blood-2014-04-566380. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24928859.

Tan M, Velthuis SI, Westerbeek RE, VAN Rooden CJ, VAN DER Meer FJ, Huisman MV. High percentage of non-diagnostic compression ultrasonography results and the diagnosis of ipsilateral recurrent proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2010 Apr;8(4):848-50. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03758.x. PMID: 20398187.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1227-35. doi: 10.1056/NEJMoa023153. PMID: 14507948.

Preventie VTE

Deze module is onderverdeeld in submodules, zie hieronder.

Verantwoording

Publicatiedatum : 12-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Start van tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen trombose

Uitgangsvraag

Wat is het optimale tijdstip om tromboseprofylaxe te starten rondom grote orthopedische/ traumatologische ingrepen?

Aanbeveling

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

Kies bij het gebruik van DOAC voor de in de geneesmiddelentekst geadviseerde termijn. Zie het tabblad overwegingen voor nadere toelichting.

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

Overwegingen

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

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

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

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

Start tromboseprofylaxe

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

Conclusies / Summary of Findings

Geen GRADE	Het is mogelijk dat preoperatief (>12uur) starten en postoperatief starten (12 tot 24 uur) van LMWH niet leiden tot een verschillend risico op DVT en ernstige bloedingen. <i>Bronnen (Strebel, 2002)</i>

Geen GRADE	Het is waarschijnlijk dat perioperatief (minder dan vier uur preoperatief of minder dan vier uur postoperatief) leidt tot hoger risico op het optreden van bloedingen dan postoperatief of preoperatief starten. <i>Bronnen (Strebel, 2002)</i>

Samenvatting literatuur

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

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

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 21-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Strebel N, Prins M, Agnelli G, et al. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? Arch Intern Med. 2002;162(13):1451-1456.
- Colwell CW Jr, Kwong LM, Turpie AG, et al. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. J Arthroplasty. 2006;21(1):36-45.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. 2010.

Keuze en duur van tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen

Uitgangsvraag

Wat is de optimale vorm en duur van tromboseprofylaxe na grote orthopedische/ traumatologische ingrepen?

Aanbeveling

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

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

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

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

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

Voor situaties waarin de patiënt preoperatief reeds voor een andere indicatie een VKA of een DOAC gebruikt, wordt verwezen naar de module peri-operatief beleid VKA of de module peri-operatief beleid DOACs (zie gerelateerde modules).

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

Overwegingen

Hoewel het meeste bewijs voor het gebruik van LMWH vs. geen profylaxe stamt uit de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw werden er studies gevonden tot 2008. Initiële profylaxe wordt doorgaans gedefinieerd als profylaxe gedurende tien tot 14 dagen wat overeen komt met de opname duur in de eerste studies naar LMWH. Hoewel tien tot 14 profylaxe dus volgens huidige praktijk overeen komt met profylaxe deels buiten het ziekenhuis wordt onder verlengde profylaxe doorgaans een duur van vier tot vijf weken beschouwd. Hoewel de meeste data afkomstig zijn uit studies betreffende THP patiënten werden er ook patiënten met een TKP geïnccludeerd. Gezien de grote mate van overlap in het risico van patiënten met een THP, TKP en HF en gezien de vergelijkbare resultaten op de reductie in VTE en het voorkomen van ernstige bloedingen in

trials met andere vormen van profylaxe lijkt het te rechtvaardigen deze resultaten te extrapoleren naar alle patiënten na een THP, TKP of HF. In de studies werden verschillende middelen in verschillende doseringen gebruikt geïnitieerd op verschillende tijdstippen ten opzichte van de operatie.

Bij het gebruik van LMWH wordt geadviseerd de door de fabrikant geadviseerde en/ of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken (zie ook de tabel "tabel profylactische en therapeutische doseringen anticoagulantia" in de aanverwante producten bij deze richtlijn).

VKA vs. LMWH

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

Fondaparinux vs. LMWH

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

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

Mechanische profylaxe

De kwaliteit van de trials met oude zowel als nieuwere typen IPC is laag. Dit maakt het moeilijker om IPC te adviseren zelfs als er een positief effect ten opzichte van andere vormen van profylaxe wordt gevonden (IPC + acetylsalicylzuur vs. LMWH). Het bloedingsrisico in de trials is relatief hoog vergeleken met recente studies waarbij meer moderne chirurgische technieken werden gebruikt, derhalve kan op basis van de gepresenteerde data de reductie in bloedingen met mechanische compressie apparaten worden overschat. Compliantie blijft echter het grootste probleem bij IPC. De meeste apparaten zijn onvoldoende mobiel en werken dan ook niet wanneer patiënten mobiliseren of op transport gaan. In een studie (Comerota, 1992) werden er minder dan 50% werkende apparaten aangetroffen en zelfs maar 19% werkende apparaten in een andere studie (Cornwell, 2002). In deze studies was dit zelfs niet te verbeteren na systematische training van verplegend en overig personeel. De compliantie lijkt toe te nemen bij het gebruik van moderne mobiel apparaten met een accu (77% vs. 59%). Verder zijn er logistieke problemen zoals het operationeel houden van een groot aantal apparaten en de vergelijkbaarheid van verschillende varianten op de markt. Het gebruik van IPC is aantrekkelijk door de mogelijke effectiviteit zonder het risico op toename van

bloedingscomplicaties. De matige compliantie en de onmogelijkheid de therapie in de thuissituatie te continueren zijn duidelijke nadelen. Nieuwere mobielere varianten kunnen mogelijk deze nadelen deels wegnemen en het doel van tenminste 18 uur per dag gebruik te bereiken. IPC lijkt daarmee vooral een toegevoegde waarde te hebben als additief bij farmacologische profylaxe en bij patiënten met een zeer hoog risico op bloedingen.

Rivaroxaban vs. LMWH

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

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

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

Dabigatran vs. LMWH

Hoewel dabigatran 150mg resulteerde in meer asymptomatische DVT dan LMWH werd het in een van de studies vergeleken met enoxaparine in de relatief hoge dosering van 2dd 30mmg (ACCP, 2012). De meeste extra VTE waren afkomstig uit deze trial. De door de ACCP geschatte twee extra symptomatische DVT per

1000 patiënten bij de lagere dosering dabigatran worden gecompenseerd door vier extra bloedingen in de LMWH-groep al kwamen die ook meer voor bij de hogere dosering LMWH. Omdat er geen verschil werd gevonden in symptomatische DVT en er een vergelijkbaar risico op bloedingen werd gevonden met beide doseringen dabigatran, kunnen dabigatran en LMWH als gelijkwaardig worden beschouwd. Gezien het nog ontbreken van lange termijn veiligheid gegevens met dabigatran en de uitgebreide ervaring met LMWH is er vooralsnog een voorkeur voor het gebruik van LMWH.

Apixaban vs. LMWH

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

DOACs versus LMWH

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

Acetylsalicylzuur vs. LMWH en geen profylaxe

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

In de ACCP zijn ook studies waarin acetylsalicylzuur wordt vergeleken met geen profylaxe (placebo) beschreven. De PEP trial (2000), waarin de effecten van 160mg acetylsalicylzuur voor 35 dagen wordt

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Mechanische methoden worden in Nederland nauwelijks (IPC en voetspomp) of weinig (compressiekousen) toegepast voor de preventie van trombose na grote orthopedische/ingrepen en heupfractuur chirurgie. Deze

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

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

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

Conclusies / Summary of Findings

Profylaxe tien tot 14 dagen

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

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

Verlengde profylaxe

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

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

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

In acht RCT's (703 patiënten) werden vitamine K antagonisten vergeleken met placebo bij hoofdzakelijk heupfractuur patiënten. Het risico op longembolie werd gereduceerd met bijna 80% (RR 0,21 95%-BI 0,08 tot 0,53) hoewel dit was gebaseerd op maar 32 events. Het risico op grotendeels symptomatische DVT (afgeleid van asymptomatische DVT) werd gereduceerd met meer dan 50% (RR 0,45 95%-BI 0,32 tot 0,62). Het gebruik van VKA was geassocieerd met een trend naar meer bloedingen (RR 1,50 95%-BI 0,92 tot 2,43), al was er aanzienlijke variabiliteit in definitie van bloedingen.

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

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

LMWH vs. VKA

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

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

Verlengde profylaxe

Er is een grote RCT (>1200 patiënten) die het gebruik van LMWH vergeleek met het gebruik van VKA (INR2

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

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

VKA vs. placebo

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

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

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

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

Extended LMWH vs. VKA

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

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

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

LMWH vs fondaparinux

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

De gepoolde resultaten lieten geen verschil zien in het optreden van symptomatische DVT (RR 1,31 (0,47 tot 3,7)) en longembolie (RR 1,32 (0,37 tot 4,74)) hoewel er een grote reductie werd gevonden in het optreden van asymptomatische DVT bij het gebruik van fondaparinux. Er was een substantiële toename in het optreden van bloedingen bij het gebruik van fondaparinux (RR 1,85 95%-BI 1,1 tot 3,11). Al werd er geen verschil gevonden in het optreden van ernstige niet-fatale bloedingen (RR 1,35 95% BI 0,89 tot 2,05). Fatale VTE was zeldzaam in beide groepen (fondaparinux 5/5049 en LMWH 6/5046) net als fatale bloedingen (fondaparinux 2 en LMWH 3).

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

Verlengde profylaxe fondaparinux vs. placebo

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

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

Fondaparinux vs. LMWH

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

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

Mechanische profylaxe na heup of knie vervangende operatie en heupfractuur

Gegradueerde compressie kousen (GCS) vs. geen profylaxe

Hoewel compressie kousen frequent gecombineerd worden met andere vormen van profylaxe zijn er weinig data betreffende het gebruik van gegradueerde compressie kousen (GCS) vs. geen profylaxe bij grote orthopedische chirurgie. In een systematische review (Hill, 2010) werden negen trials geïnccludeerd bij een verscheidenheid aan ingrepen (maar een trial met orthopedische patiënten). Er werd geen effect gevonden van GCS op het optreden van longembolie (RR 0,63 95%-BI 0,32 tot 1,125), hoewel er wel een effect werd gevonden van GCS op asymptomatische DVT ten opzichte van geen profylaxe (RR 0,51 95%-BI 0,36 tot 0,73) (Hill, 2010). In een studie van betere kwaliteit bij patiënten met een CVA werd er geen effect gevonden van GCP op symptomatische DVT (RR 0,92 95%-BI 0,77 tot 1,09) terwijl er vier keer meer huidcomplicaties werden gevonden (RR 4,02, 95%-BI 2,34 tot 6,91) tabel 10 ACCP (ACCP, 2012).

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

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

Intermitterende pneumatische compressie (IPC) vs. VKA

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

Intermitterende pneumatische compressie /voetspomp vs. LMWH

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

De ACCP verwacht 10 meer (95%-BI van 4 minder tot 88 meer) VTE per 100 patiënten bij het gebruik van

mechanische compressie vs. LMWH en 10 minder (95%-BI: van 2 minder tot 13 minder) ernstige bloedingen.

Draagbare Intermitterende pneumatische compressie in combinatie met acetylsalicylzuur vs. LMWH

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

IPC in combinatie met andere anticoagulantia

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

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

Gegradueerde compressie kousen versus geen gegradueerde compressie kousen

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

IPC en voetspomp vs. geen profylaxe

Laag GRADE	Het is mogelijk dat mechanische compressie het risico op VTE vermindert ten opzichte van geen profylaxe. Er waren geen studies van voldoende kwaliteit die het risico op huidcomplicaties na mechanische compressie vergeleken ten opzichte van geen profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

IPC/voetspomp vs. LMWH

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

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

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

IPC in combinatie met andere anticoagulantia

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

Rivaroxaban versus LMWH

In de ACCP worden zeven RCT's, met in totaal 10.000 patiënten na THA en TKA geïnccludeerd waarin de effectiviteit van rivaroxaban 10mg/dag (gestart zes tot acht uur postoperatief) wordt vergeleken met enoxaparine 40mg/dag. Er werd een additionele studie geïnccludeerd (Zou, 2014). Enoxaparine werd in de meeste studies gestart op de avond voor de ingreep en zes tot acht uur postoperatief voortgezet. Twee studies gebruikten 30mg tweemaal daags dosering in plaats van 40mg eenmaal daags, en begonnen 12 uur postoperatief. Voor patiënten die een TKA ondergingen werd rivaroxaban meestal gegeven voor tien tot 15 dagen, en eerdere trials in THA hadden gelijke behandelduur, maar latere trials behandelden patiënten voor 31 tot 39 dagen. Omdat de relatieve effecten van verlengde profylaxe vergelijkbaar waren met kortere behandeling in de studies, werden de resultaten van alle rivaroxaban studies gepoold om de precisie te

verhogen, zo lang als rivaroxaban en de controle behandeling even lang werden gegeven. In de studie van Zou et al., werden patiënten na een unilaterale TKA geïncludeerd, en gerandomiseerd voor rivaroxaban (n=102), acetylsalicylzuur 10mg (n=110) of LMWH (n=112). Patiënten werden tot 14 dagen postoperatief gevolgd. Alleen de resultaten uit de rivaroxaban en LMWH-groepen worden hier beschreven.

Symptomatische DVT

In de ACCP werd het aantal symptomatische DVT gerapporteerd in vier studies bij patiënten na THA (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008) en drie studies bij patiënten na TKA (Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009) gepoold. In totaal hadden 15 van 5381 (0,27%) patiënten na rivaroxaban en 46 van 5488 (0,84%) na enoxaparine een symptomatische DVT. De gepoolde resultaten laten een significant lager risico op symptomatische DVT zien na rivaroxaban (RR [95%BI]: 0,41 [0,20, 0,83]; I²: 13%). In de studie van Zou die na publicatie van de ACCP verscheen had geen van de patiënten na rivaroxaban en twee patiënten na LMWH een symptomatische DVT (Zou, 2014).

Ernstige bloedingen

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

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

Mortaliteit

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

Heroperatie nodig vanwege bloeding

In de ACCP werd het aantal bloedingen waarvoor heroperatie nodig was gerapporteerd in vier studies bij patiënten na THA (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008) en drie studies bij patiënten na TKA (Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009) gepoold. In totaal hadden 15 van 5415

patiënten na rivaroxaban (0,28%) versus zeven van 5526 (0,13%) na enoxaparine een heroperatie nodig. De gepoolde resultaten laten een trend zien met een verhoogd risico op heroperaties in verband met bloedingen met rivaroxaban in vergelijking met enoxaparine (RR [95%BI]: 2,03 [0,86, 4,63]; I^2 : 0%). Dit verschil was echter niet statistisch significant. In de studie van Zou worden het aantal heroperaties in verband met bloedingen niet gerapporteerd.

Verlengde profylaxe met rivaroxaban

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

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

Overige uitkomstmaten

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

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

Hoog GRADE	Het risico op een <i>symptomatische</i> DVT na heup- of knieervangende operatie is lager na preventie met rivaroxaban dan met LMWH. <i>Bronnen (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008; Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009; Zou, 2014)</i>

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

Dabigatran versus LMWH

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

Dabigatran 220mg vs. LMWH

Symptomatische VTE

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

Ernstige bloedingen

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

Mortaliteit

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

Heroperatie nodig vanwege bloeding

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

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

Dabigatran 150 mg vs. LMWH

DVT

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

Ernstige bloedingen

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

Mortaliteit

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

Heroperatie nodig vanwege bloeding

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

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

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

Dabigatran 220 mg vs. LMWH

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

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

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

Dabigatran 150 mg vs. LMWH

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

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

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

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

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

De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevant bloedingen, bloedingen operatie plek en wondlekkage werden in de ACCP niet gerapporteerd.

Apixaban versus LMWH

Apixaban is in Nederland op de markt voor VTE preventie na THA en TKA. Het is onbekend in hoeveel

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

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

Longembolie

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

DVT

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

Ernstige bloedingen

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

Mortaliteit

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

Heroperatie nodig vanwege bloeding

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

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

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

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

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat het risico op symptomatische DVT lager is na apixaban dan na LMWH (RR 0,41, 95%-BI: [0,18 tot 0,95]). <i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010)</i>

Hoog GRADE	Het risico op ernstige bloedingen na heup- of knieervangende operatie is niet klinisch relevant verschillend met apixaban versus LMWH. <i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010)</i>

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

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

	De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevant bloedingen, bloedingen operatie plek en wondlekkage werden in de ACCP niet gerapporteerd.

- Acetylsalicylzuur vs. LMWH

Er werd een review geïncludeerd die tot juni 2013 zocht naar RCT's waarin acetylsalicylzuur werd vergeleken met anticoagulantia (verschillende middelen) voor patiënten die een heuppreparatie na heupfractuur ondergingen, en patiënten die een THA of TKA ondergingen. Ten opzichte van de ACCP richtlijn werden er

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

DVT

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

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

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

Longembolie

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

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

Bloedingen

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

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

Mortaliteit

De mortaliteit werd alleen gerapporteerd in de twee studies na heupfracturen. De reden van overlijden werd niet vermeld. In de acetylsalicylzuurgroep overleden 7,3% van de patiënten in vergelijking met 6,8% met anticoagulantia (absolute getallen worden niet gerapporteerd, maar op basis van geïnccludeerde patiënten in deze twee studies zijn dit 14 van 192 patiënten in de acetylsalicylzuurgroep versus 13 van 190 patiënten in de anticoagulantia groep). De gepoolde resultaten laten geen significante verschillen zien (RR 1,07 [0,51, 2,21]).

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

Conclusies

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

Zeer laag GRADE	Een verschil in het risico op overlijden bij een heupfractuur operatie met acetylsalicylzuur in vergelijking met LMWH kon worden aangetoond noch uitgesloten. <i>Bronnen (Drescher, 2014)</i>
-	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op overlijden na een knie- of heup vervangende operatie met acetylsalicylzuur versus LMWH.

Samenvatting literatuur

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

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

Verlengde profylaxe

Uit observationeel onderzoek wordt gesuggereerd dat het risico op VTE na grote orthopedische ingrepen na ongeveer drie maanden terugkeert op het preoperatieve niveau (Bjornara, 2006; White, 1998). In oudere studies was de duur van profylaxe doorgaans tien tot 14 dagen, dit komt overeen met de opnameduur destijds. Het is nu gebruikelijk om de duur te verlengen en in recente trials werd profylaxe met name na THP vaak gecontinueerd voor >30 dagen. Drie systematische reviews onderzochten het effect van verlengde profylaxe met LMWH vs. placebo. De gegevens waren afkomstig van zeven studies met >2600 patiënten. Het betrof meestal THP patiënten maar een studie includeerde ook TKP. Randomisatie vond doorgaans plaats bij ontslag (tien tot 14 dagen) en vervolgens werd er gerandomiseerd tussen LMWH en placebo tot 27 tot 35 dagen postoperatief.

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

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

Zoeken en selecteren

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

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

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

P: patiënten die een heup- of knie vervangende operatie (hip and knee arthroplasty) ondergaan + heupfractuur;

I: DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), acetylsalicylzuur;

C: LMWH (of pentasacharide (fondaparinux);

O: symptomatische VTE, asymptomatische VTE, ernstige bloedingen, niet ernstig klinisch relevante bloeding (operatieplaats), mortaliteit, reoperatie nodig wegens bloeding.

Relevante uitkomstmaten

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

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

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

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

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

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

Zoeken en selecteren (Methode)

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

DOACs vs. LMWH

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

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

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

Acetylsalicylzuur vs. LMWH

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

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

Exclusietabel

Exclusietabel DOAC vs. LMWH	
Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Ortel TL, Williams JW, Jr. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. [Review]. Ann Intern Med 2013 Aug 20;159(4):275-84.	Exclusie: geen nieuwere studies geïnccludeerd dan reeds in de ACCP zijn opgenomen.
Patel N, Golwala H, Opina A, Tafur A. Bleeding likelihood of apixaban in primary VTE prophylaxis: A meta-analysis. Circulation 2013;128(22).	Exclusie: geen nieuwere studies, en alleen subgroep van de studies (1 studie medical patients)
Tahir F, Riaz H, Riaz T, Badshah MB, Riaz IB, Hamza A, et al. The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials - a systematic review of the literature. Thrombosis Journal [Electronic Resource] 2013;11(1):18.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP.
Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. Journal of Cardiovascular Pharmacology & Therapeutics 2012 Sep;17(3):266-76.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP, en deze review zit in de review van reviews van Adams.

Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. [Review]. BMJ 2012;344:e3675.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP, en deze review zit in de review van reviews van Adams.
Neumann I, Rada G, Claro JC, Carrasco-Labra A, Thorlund K, Akl EA, et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. [Review]. Ann Intern Med 2012 May 15;156(10):710-9.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP, en deze review zit in de review van reviews van Adams.
Laporte S, Chapelle C, Bertoletti L, Lega JC, Cucherat M, Zufferey PJ, et al. Indirect comparison meta-analysis of two enoxaparin regimens in patients undergoing major orthopaedic surgery. Impact on the interpretation of thromboprophylactic effects of new anticoagulant drugs. Thrombosis & Haemostasis 2014 Sep 2;112(3):503-10.	Exclusie: vergelijking van twee enoxaparine regimens, niet DOAC vs. LMWH.
As-Sultany M, Pagkalos J, Yeganeh S, Craigs CL, Korres N, West RM, et al. Use of oral direct factor Xa inhibiting anticoagulants in elective hip and knee arthroplasty: a meta-analysis of efficacy and safety profiles compared with those of low-molecular-weight heparins. [Review]. Curr Vasc Pharmacol 2013 May;11(3):366-75.	Exclusie: search tot september 2011, overlap meer recente reviews.
Chen X-Q, Jia J. Direct factor Xa inhibitors prevent deep venous thromboembolism after total knee arthroplasty: A Meta-analysis. Chin J Tissue Eng Res 2013;17(17):3140-7.	Exclusie: overlap meer recente reviews van betere kwaliteit.
Hamidi V, Ringerike T, Hagen G, Reikvam A, Klemp M. New anticoagulants as thromboprophylaxis after total hip or knee replacement. [Review]. Int J Technol Assess Health Care 2013 Jul;29(3):234-43.	Exclusie: Overlap meer recente (qua zoekdatum) reviews, geen meerwaarde
Henao NA, Lopera JPM, Gomez JHD. Rivaroxaban versus low weight heparins for venous thromboembolism prophylaxis after major hip and knee arthroplasty: Systematic review and metaanalysis. latreia 2013;26(2):136-52.	Exclusie: Neumann is meer recent en van betere kwaliteit
Kwok CS, Pradhan S, Yeong JK, Loke YK. Relative effects of two different enoxaparin regimens as comparators against newer oral anticoagulants: meta-analysis and adjusted indirect comparison. Chest 2013 Aug;144(2):593-600. Ref ID: 14	Exclusie, gaat over 2 dosing regimens (wel interessant overwegingen)
Russell RD, Huo MH. Apixaban and rivaroxaban decrease deep venous thrombosis but not other complications after total hip and total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2013 Oct;28(9):1477-81.	Exclusie, onvoldoende kwaliteit review (geen systematische review)

Opina A, Golwala H, AbuFadel M, Tafur A. Rivaroxaban is Associated with Higher Incidence of Major Bleeding Compared to Low Molecular Weight Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis- A Meta-analysis. Circulation 2012;126(21).	Exclusie: overlap meer recente reviews
Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, Chen D, Ramirez LM, Wright RT, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume 2012 Feb;94(2):257-64.	Exclusie: geen systematische review
Cohen A, Pieter D, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Simon T, et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of VTE following elective knee or hip replacement: Systematic review and network meta-analysis. Blood 2011;118(21).	Exclusie: Slechte kwaliteit
Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez A, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. New oral anticoagulants for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: A meta-analysis and indirect treatment comparisons. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011;109:34.	Exclusie: geen systematische review
Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. Thrombosis & Haemostasis 2011 Feb;105(2):245-53.	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. Thromb Res 2010 Sep;126(3):175-82.	Overlap meer recente meta-analyses
Venker B, Ruparelia B, Lee ED, Nunley R, Gage BF. Safety and efficacy of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. Pharmacotherapy 2012;32(10):e290. Ref ID: 357	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Mantha S. Oral factor Xa inhibitors vs. enoxaparin for thromboprophylaxis after joint replacement surgery: A meta-analysis. J Thromb Haemost 2011;9:189.	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. [Review] [89 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;(4):CD005981.	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. Thrombosis & Haemostasis 2009	Exclusie: geen systematische review
Turpie AG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Pattanayak CW, Holberg G, et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. Thrombosis & Haemostasis 2014 Jan;111(1):94-102.	Exclusie: geen RCT.

Verhamme P, Gunn S, Sonesson E, Peerlinck K, Vanassche T, Vandenbriele C, et al. Single-dose TB-402 or rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. A randomised, controlled trial. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2013 Jun;109(6):1091-8.	Exclusie: geen vergelijking DOAC vs. LMWH
Bramlage P, Michaelis H-C, Melzer N. Comparison of 3,000 and 5,000 IU aXa/day certoparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. <i>Thromb J</i> 2012;10.	Exclusie: gaat over doseringen cetroparin
Lassen MR, Fisher W, Mouret P, Agnelli G, George D, Kakkar A, et al. Semuloparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: results from three randomized clinical trials, SAVE-HIP1, SAVE-HIP2 and SAVE-KNEE. <i>Journal of Thrombosis & Haemostasis</i> 2012 May;10(5):822-32.	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag
Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2011 Apr;105(4):721-9.	Zit al in ACCP
Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2011 Mar;105(3):444-53.	Exclusie: gepoolde resultaten van de record studies, maar die zitten los al in accp
Exclusietabel acetylsalicylzuur vs. LMWH	
Stewart DW, Freshour JE. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. [Review]. <i>Ann Pharmacother</i> 2013 Jan;47(1):63-74.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP.
Lee A, Larson R, Morrison D, Chiang W, Drescher F. Aspirin versus anticoagulation for the prevention of venous thromboembolism in orthopedic patients after lower extremity reconstructive surgery - A systematic review. <i>Chest</i> 2012;142(4).	Exclusie: Ouder dan andere review, en is geen volledig artikel (meeting abstract)
Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2013 Jun 4;158(11):800-6.	Exclusie: extended profylaxe acetylsalicylzuur (na eerst 10 dagen LMWH), dus valt buiten de uitgangsvraag.
Fisher WD, Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Lassen MR, Mismetti P, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing hip fracture surgery - the SAVE-HIP3 study. <i>Bone & Joint Journal</i> 2013 Apr;95-B(4):459-66.	Exclusie. Is extended, niet vergelijking van 2 middelen.

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

Zoekstrategie

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

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2009-heden Engels, Nederlands	1 hip prosthesis/ or knee prosthesis/ (26771) 2 Arthroplasty, Replacement/ (4523) 3 arthroplasty, replacement/ or arthroplasty, replacement, hip/ or arthroplasty, replacement, knee/ (32815) 4 (((Knee* or hip) adj3 (arthroplas* or replace* or prosthes*)) or ("total knee" or "total hip" or TKA or THA)).ti,ab. (49018) 5 1 or 2 or 3 or 4 (63941) 6 hip/ or knee/ (20760)	438

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

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 21-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- ACCP: Falck-Ytter Y, Francis CW, et al. Prevention of VTE in orthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. [Review]. Ann Intern Med 2013;159(4):275-84.
- Bjørnaraå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. J Bone Joint Surg Br. 2006;88(3):386-391.
- Colwell CW, Kwong LM, Davidson BL. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic patients. J Arthroplasty 2006;21: 36-45.
- Comerota AJ, Katz ML, White JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? Am J Surg. 1992;164(3):265-268.
- Cornwell EE III, Chang D, Velmahos G, et al. Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis. Am Surg. 2002;68(5):470-473.
- Drescher FS, Sirovich BE, Lee A, et al. Aspirin versus anticoagulation for prevention of venous thromboembolism major lower extremity orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. Journal of Hospital Medicine (Online) 2014;9(9):579-85.
- Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thrombosis & Haemostasis 2011 Apr;105(4):721-9.
- Hill J, Treasure T; National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. BMJ. 2010;340:c95.
- PEP trial collaborative group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000;335: 1295-1302.
- Turpie AG, Haas S, Kreutz R, et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. Thrombosis & Haemostasis 2014;111(1):94-102.
- Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. Thrombosis & Haemostasis 2011 Mar;105(3):444-53.
- White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med 1998;158:1525-31.
- Zou Y, Tian S, Wang Y, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Blood Coagulation & Fibrinolysis 2014;25(7):660-4.

Besluitvorming over tromboseprofylaxe bij polytrauma patiënten

Uitgangsvraag

Wat is beste vorm van tromboseprofylaxe bij grote traumatologie (inclusief neurotrauma, 'spinal cord injury' en traumatische wervelkolom chirurgie)?

Voor heupfractuur en onderste extremiteit letsels is een aparte module beschikbaar (zie gerelateerde modules).

Aanbeveling

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

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

Start in het geval van een contra-indicatie voor LMWH (indien mogelijk) mechanische profylaxe. Geef LMWH zodra het bloedingsrisico is afgenomen of een andere contra-indicatie is verdwenen (zie aanverwante tabel trauma patiënten met een hoog risico op bloedingen)

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

Overwegingen

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

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

De optimale duur van tromboseprofylaxe bij spinal cord injury is niet goed onderzocht. Een retrospectieve

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

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Relevante uitkomstmaten

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

Conclusies / Summary of Findings

Laag	Het is mogelijk dat LMWH en IPC het risico op VTE meer reduceren dan dat er bloedingen (LMWH) of huidcomplicaties (IPC) worden veroorzaakt in patiënten met zowel een matig risico op VTE en bloedingen.
GRADE	<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

Laag	Het is mogelijk dat bij patiënten met een hoog risico op VTE en een matig risico op ernstige bloedingen het toevoegen van mechanische profylaxe aan farmacologische profylaxe het risico op VTE verder reduceert.
GRADE	<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

Matig	Het is mogelijk dat bij patiënten met een hoog risico op VTE en een hoog risico op bloedingen LWMH een vergelijkbaar aantal VTE voorkomt als het bloedingen veroorzaakt. Mechanische profylaxe reduceert hier het aantal VTE ten koste van huidcomplicaties maar zonder het risico op bloedingen te verhogen.
GRADE	<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

Samenvatting literatuur

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

Baseline risico, risico factoren, risico stratificatie voor VTE

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

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

Baseline risico, risico factoren en risicostratificatie voor ernstige bloedingscomplicaties

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

Tabel 1. Trauma patiënten met een hoog risico op bloedingen

Ernstig hersenletsel
Conservatief behandeld lever- of miltletsel
Nierfalen (<30)
Wervelfractuur met epiduraal hematoom
Ernstige trombocytopenie (<50X10 ⁹)
Stollingsstoornissen

Profylaxe voor patiënten met een matig risico op VTE en matig risico voor ernstige bloedingen

Bij patiënten met een gemiddeld risico op VTE en een gemiddeld risico op ernstige bloeding voorkomt een

LMWH vier keer zoveel niet-fatale VTE's als het niet niet-fatale bloedingen veroorzaakt. De reductie van het VTE risico geldt ook voor elastische kousen of IPC ten koste van een onbekend aantal huidcomplicaties.

Profylaxe voor patiënten met een hoog risico op VTE en gemiddeld risico voor ernstige bloedingen

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

Profylaxe voor patiënten met een hoog risico op VTE en hoog risico voor ernstige bloedingen

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

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 21-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, et al. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma 1974;14:187-196.

Tromboseprofylaxe bij electieve rugchirurgie

Uitgangsvraag

Wat is beste vorm van tromboseprofylaxe bij electieve rugchirurgie?

Aanbeveling

Overweeg mechanische profylaxe met IPC of een LMWH voor patiënten die rugchirurgie ondergaan. Geef bij additionele risicofactoren (zie aanverwant tabel "[bijkomende individuele risicofactoren voor VTE](#)") of de aanwezigheid van een spinale maligniteit mechanische profylaxe met een IPC of LMWH.

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

Overwegingen

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

Het basisrisico op ernstige bloedingen (epiduraal hematoom) is waarschijnlijk <0,5%, maar de consequenties hiervan zijn potentieel zeer ernstig. Risicofactoren voor VTE bij patiënten die spinale chirurgie ondergaan zijn: een gecombineerde anterieure en posterieure benadering, multiple operatie-niveaus en patiënt-gerelateerde factoren, zoals oudere leeftijd, VTE in de voorgeschiedenis en maligniteit (Oda, 2000; Epstein, 2005). Bij patiënten met een laag risico op VTE wordt naar schatting evenveel reductie wat betreft het aantal VTE's bereikt ten opzicht van placebo met IPC, LMWH en compressiekousen. Deze kleine reductie met LMWH staat tegenover eenzelfde kleine verhoging van de kans op majeure bloedingen en de kans op huidcomplicaties bij IPC en compressie kousen. Bij patiënten met een matige kans op VTE worden grotere reducties verwacht wat betreft de kans op VTE. Hoewel de balans tussen voor- en nadelen van farmacologische en mechanische profylaxe ten opzichte van geen profylaxe duidelijk in het voordeel uitvalt van wel profylaxe, is deze afweging veel minder duidelijk bij het vergelijken tussen farmacologische en mechanische profylaxe. Aldus de ACCP 2012 is IPC te prefereren over LMWH indien de consequenties van niet fatale ernstige bloedingen tenminste twee keer ernstiger worden beschouwd als de consequenties van niet fatale longembolie. Bij de keuze voor IPC dient ook de vaak lage therapie trouw in acht te worden genomen. Actieve monitoring wordt geadviseerd en draagbare apparaten met batterij voeding helpen bij het doel van tenminste 18 uur per dag gebruik. Geadviseerd wordt om de door de fabrikant geadviseerde en in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe (zie ook tabel "Tabel profylactische en therapeutische doseringen anticoagulantia" in de aanverwante producten bij deze richtlijn). Ondanks het ontbreken van voldoende gegevens omtrent de optimale start van tromboseprofylaxe bij rug chirurgie is het waarschijnlijk dat de richtlijnen uit de module "tromboseprofylaxe bij grote ingrepen trombose" ook bij deze patiënten categorie zullen leiden tot het meest gunstige risicoprofiel.

Onderbouwing

Achtergrond

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

Elastische kousen versus geen profylaxe

Het risico op VTE voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk lager na elastische kousen dan na geen profylaxe.

Het risico op huidcomplicaties voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk hoger na elastische kousen dan na geen profylaxe.

Bronnen (ACCP, 2012)

Conclusies / Summary of Findings

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

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

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

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

Samenvatting literatuur

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

IPC versus geen profylaxe

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

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

LMWH versus geen profylaxe

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

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

Compressie kousen versus geen profylaxe

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

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

IPC versus andere profylaxe

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

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

Zoeken en selecteren

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

Relevante uitkomstmaten

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 21-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, et al. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma 1974;14:187-196.

Tromboseprofylaxe bij arthroscopische ingreep van de knie

Uitgangsvraag

Is tromboseprofylaxe geïndiceerd bij een arthroscopische ingreep van de knie?

Aanbeveling

Geef geen tromboseprofylaxe na een routinematige arthroscopie (dit geldt ook voor een routinematige voorstekruisband reconstructie) van de knie.

Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH (zeven dagen) na een uitgebreidere ingreep dan hierboven beschreven.

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

Overwegingen

Na het uitkomen van de ACCP richtlijn (2012) is maar één additionele RCT gepubliceerd (Van Adrichem, 2017) die voldoet aan de PICO. De trial door Van Adrichem was wat betreft groepsgrootte voldoende voor onderzoeken van de effectiviteit op reductie van symptomatische VTE. Een meta-analyse en systematische review (Huang, 2018) liet zien dat LMWH niet effectief was voor een reductie in symptomatische VTE (RR 0,90 (95%BI 0,39 tot 2,08) bij patiënten die een knie arthroscopie ondergingen. Tevens liet deze meta-analyse zien dat er mogelijk een verhoogd risico is op ernstige bloedingen (RR 1,41, 95%BI 0,25 tot 8,15). In deze analyse werden alle studies betrokken zoals beschreven in de ACCP 2012 richtlijn plus de studie door Van Adrichem (2017). Eenzelfde conclusie werd getrokken door een twee andere reviews (Zheng, 2018 en Nemeth, 2018).

Voor patiënten die invasievere arthroscopische chirurgie ondergaan (zoals een kruisband reconstructie) zijn geen kwalitatief goede studies aanwezig die alléén deze patiënten hebben geïnccludeerd. Er is geen officiële search gedaan voor deze patiëntengroep. In de trial van Camporese (2008) heeft ongeveer 40% van de geïnccludeerde patiënten een voorste kruisband reconstructie ondergaan. In de trial van Wirth (2001) was dit 46%. Er wordt echter geen subgroep analyse gerapporteerd in deze trials. Wel is vastgesteld dat deze patiënten een duidelijk verhoogd risico hebben op symptomatische VTE (Janssen, 2016; Van Adrichem, 2015). Echter, adequate literatuur (RCT's en systematische reviews) over deze invasievere reconstructieve of gecompliceerde en/of langdurige kniearthroscopieën is niet voorhanden; dit geldt zowel voor de aard van profylaxe als de duur ervan. Tegelijkertijd kunnen ingrepen die in het verleden als zeer invasief verondersteld werden steeds meer geschaard worden onder routinematige ingrepen (voorste kruisband reconstructie). Voor artroscopieën van de enkel en andere gewrichten geldt hetzelfde.

De algemene mening over het profylaxe tromboseprofylaxe beleid bij patiënten met een verhoogd risico op VTE is dat enige vorm van overwogen kan worden. Profylaxe dient te worden beperkt tot patiënten die uitgebreide arthroscopische chirurgie ondergaan en voor patiënten met een voorgeschiedenis van VTE. Deze twee patiëntencategorieën zijn systematisch geëxcludeerd uit alle geïnccludeerde RCT's, derhalve is er geen duidelijkheid over de effectiviteit van tromboseprofylaxe voor deze patiënten. Wel is bekend dat deze

patiënten een sterk verhoogd risico hebben op symptomatische VTE (Delis, 2001; Krych, 2015). De werkgroep is daarom van mening dat tromboseprofylaxe dient te worden overwogen voor deze hoog-risico groepen.

Geadviseerd wordt om de door de fabrikant geadviseerde en/of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe. Voor deze specifieke patiënt categorieën wordt een duur van zeven dagen aanbevolen, hoewel de bewijskracht ook hiervoor laag is. In een trial van Camporese (2018) wordt een duur van 7 dagen aanbevolen vanwege een toegenomen bloedingsrisico bij 14 dagen behandeling met LMWH (Camporese, 2008).

Onderbouwing

Achtergrond

Artroscopie van de knie is de meest uitgevoerde operatie in de orthopedische chirurgie met wereldwijd meer dan 3 miljoen ingrepen per jaar. De operatie wordt doorgaans uitgevoerd in een poliklinische setting en doorgaans bij relatief jonge patiënten. Meest uitgevoerde procedures zijn een meniscectomie, kraakbeen behandeling en voorste kruisband reconstructie. De effectiviteit van tromboseprofylaxe is voor deze groep patiënten onduidelijk. Momenteel is alleen LMWH een goedgekeurde behandeling. DOAC's zijn daarom bij deze uitgangsvraag buiten beschouwing gelaten.

Conclusies / Summary of Findings

Redelijk GRADE	Het is waarschijnlijk dat het gebruik van LMWH het risico op symptomatische VTE bij patiënten die artroscopie van de knie ondergaan niet verlaagt. <i>Bronnen: (Huang, 2018 (Wirth, 2001; van Adrichem, 2017; Roth, 1995; Michot, 2002; Marlovits, 2007; Canata, 2003; Camporese, 2008))</i>
Laag GRADE	Het is mogelijk dat het gebruik van LMWH het risico op ernstige bloedingen bij patiënten die artroscopie van de knie ondergaan verhoogt. <i>Bronnen: (Huang, 2018 (Wirth, 2001; van Adrichem, 2017; Roth, 1995; Michot, 2002; Marlovits, 2007; Canata, 2003; Camporese, 2008))</i>

Samenvatting literatuur

In totaal worden in de review van Huang (2018) 7 RCT's met 3.879 patiënten (2.166 in de LMWH groep en 1.713 in de controlegroep) geïnccludeerd (Wirth, 2001; van Adrichem, 2017; Roth, 1995; Michot, 2002; Marlovits, 2007; Canata, 2003; Camporese, 2008). De kwaliteit van de individuele studies werd in deze review beoordeeld met de Cochrane Collaboration tool (zie evidence tabel). De middelen en doseringen in de studies waren verschillend en de duur van toediening varieerde van 4 dagen postoperatief (Roth, 1995) tot 30 dagen (Michot, 2002). Het grootste aantal patiënten werd gedurende 7 dagen postoperatief behandeld. De follow-up duur was in de meerderheid van de patiënten 3 maanden.

Symptomatische VTE

Symptomatische VTE werd in 7 studies gerapporteerd. In totaal kregen 11 van de 2166 patiënten in de LMWH groep in vergelijking met 10 van de 1713 patiënten in de controlegroep symptomatische VTE. Meta-analyse van deze studies toont geen significant verschil in het optreden van symptomatische VTE bij patiënten die LMWH versus geen LMWH gebruiken na artroscopie van de knie (RR 0,90 (95%BI 0,39 tot 2,08; 7 studies, 3.879 patiënten) (zie figuur 1).

Figuur 1 Symptomatische VTE

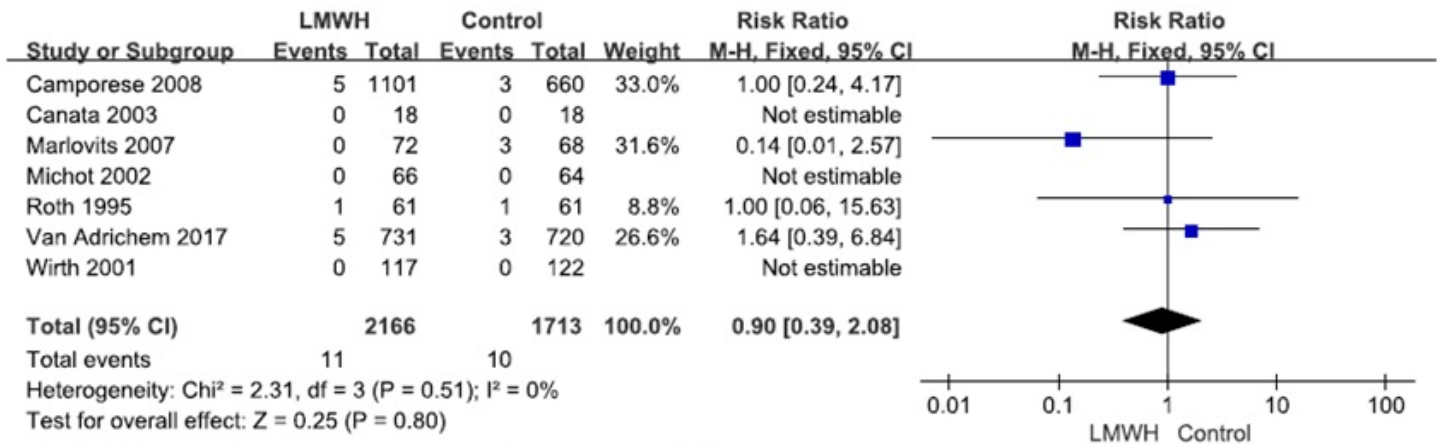


Fig 4. LMWH versus control. Symptomatic venous thromboembolism during follow-up.

Ernstige bloedingen

De uitkomstmaat ernstige bloeding werd in 7 studies gerapporteerd. In totaal kregen 4 van de 2166 (0,2%) patiënten in de LMWH groep in vergelijking met 2 van de 1713 (0,1%) patiënten in de controlegroep symptomatische VTE. Meta-analyse van deze studies toont geen significant verschil in optreden van ernstige bloedingen bij patiënten die LMWH versus geen LMWH gebruiken na artroscopie van de knie (RR 1,41 (95%BI 0,25 tot 8,15; 7 studies, 3.879 patiënten).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische VTE is met een niveau verlaagd naar redelijk gezien het kleine aantal events (imprecisie). Hoewel in de meerderheid van de studies patiënten en zorgverleners niet geblindeerd waren wordt de bewijskracht hier gezien de objectieve uitkomstmaten niet voor verlaagd. De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedingen is met twee niveaus verlaagd gezien het zeer kleine aantal events (ernstige imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

P: patiënten die een knie arthroscopie ondergaan;

I: laag-moleculair-gewicht-heparine;

C: geen behandeling of placebo.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte symptomatische veneuze trombo-embolieën en ernstige bloedingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Asymptomatische VTE acht de werkgroep niet relevant gezien hier niet actief naar wordt gescreend in de klinische praktijk. Tevens is uit eerder onderzoek is gebleken dat de effectiviteit voor asymptomatische trombose en symptomatische trombose niet goed overeenkomt. Studies die de effectiviteit op asymptomatische trombose onderzoeken zijn derhalve nauwelijks relevant.

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

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor de uitwerking van deze uitgangsvraag was een recente systematische review beschikbaar (Huang, 2018). Deze review is als uitgangspunt genomen en daarom is geen aanvullende literatuursearch uitgevoerd. Voor deze review werd in Pubmed, EMBASE en Cochrane gezocht tot september 2017 (zie zoekverantwoording) naar studies bij patiënten die een arthroscopie ondergaan waarbij LMWH werd vergeleken met geen LMWH of placebo. De literatuurzoekactie leverde 245 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: RCT, patiënten ondergingen arthroscopie van de knie, patiënten ontvingen LMWH na arthroscopie en een van de volgende uitkomstmaten wordt gerapporteerd: effectiviteit (DVT, longembolie) veiligheid (ernstige bloedingen en bloedingen). In totaal worden 7 RCT's in de review geanalyseerd.

De resultaten van de review van Huang (2018) (met daarin 7 RCT's) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de bewijstabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 06-08-2020

Beoordeeld op geldigheid : 01-09-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Van Adrichem RA, Nelissen RG, Schipper IB, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk of venous thrombosis after arthroscopy of the knee: results from a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(8):1441±8. <https://doi.org/10.1111/jth.12996> PMID: 25940206
- Roth VP. Prophylaxis of deep vein thrombosis in outpatients undergoing arthroscopic meniscus operation. *Orthop Prax.* 1995; 5:345±8.
- Van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, et al. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med.* 2017; 376(6):515±25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613303> PMID: 27959702.
- 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. *Ann Intern Med.* 2008; 149(2):73±82. PMID: 18626046.

Delis KT, Hunt N, Strachan RK, Nicolaides AN. Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy. *Thromb Haemost.* 2001 Sep;86(3):817-21. PubMed PMID: 11583313.

Huang HF, Tian JL, Yang XT, Sun L, Hu RY, Yan ZH, Li SS, Xie Q, Tian XB. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin after knee arthroscopy: A meta-analysis. *PloS One.* 2018 Jun 21;13(6):e0197868. Doi: 10.1371/journal.pone.0197868. eCollection 2018. PubMed PMID: 29927930

Krych AJ, Sousa PL, Morgan JA, Levy BA, Stuart MJ, Dahm DL. Incidence and Risk Factor Analysis of Symptomatic Venous Thromboembolism After Knee Arthroscopy. *Arthroscopy.* 2015 Nov;31(11):2112-8.

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.* 2007; 23(7):696±702. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2007.02.001> PMID: 17637403

Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruffin GB, et al. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. *Arthroscopy.* 2002; 18(3):257±63. PMID: 11877611.

Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tüchler 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.* 2001; 17(4):393±9. PMID: 11288011.

Tromboseprofylaxe bij gipsimmobilisatie been

Uitgangsvraag

Is tromboseprofylaxe geïndiceerd bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen voor een geïsoleerd letsel?

Voor de uitwerking van deze uitgangsvraag zijn drie deelvragen geformuleerd:

- Deelvraag 1. Wat is de effectiviteit van behandeling met tromboseprofylaxe bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen voor een geïsoleerd letsel?
- Deelvraag 2. Wat zijn risicofactoren voor het optreden van een trombose bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen?
- Deelvraag 3. Welke predictiemodellen kunnen gebruikt worden voor het voorspellen van trombose bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen?

Aanbeveling

Overweeg om geen farmacologische tromboseprofylaxe aan patiënten met onderbeengips immobilisatie te geven.

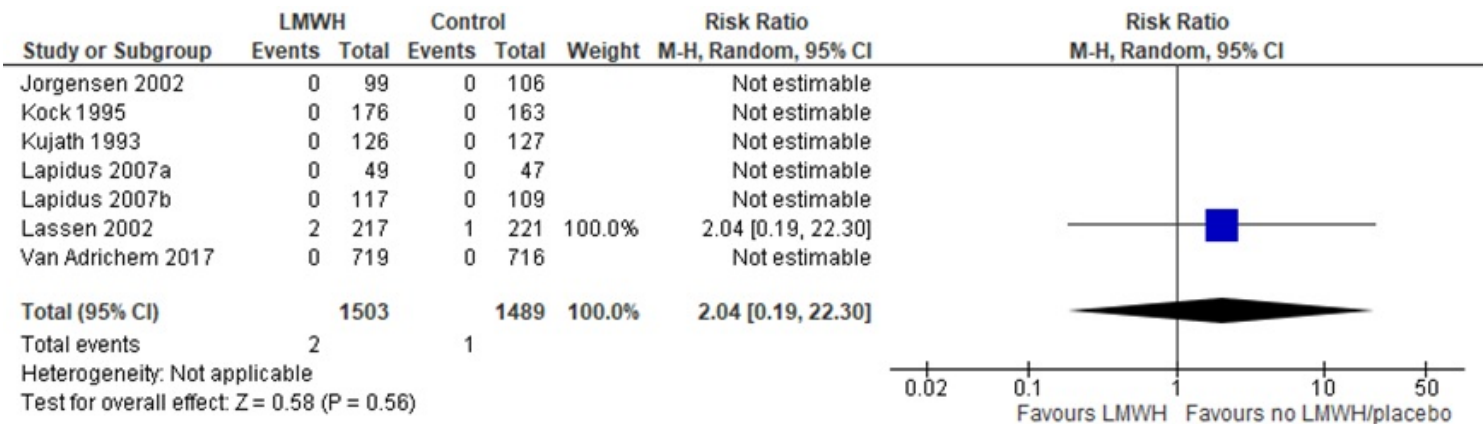
Overweeg patiënten met een voorgeschiedenis van VTE, of met een uitgebreid trauma, te behandelen met farmacologische tromboseprofylaxe met LMWH.

Overwegingen

Bewijs effectiviteit LMWH bij gips-immobilisatie

De meest recente Cochrane review beschrijft alle trials die zijn uitgevoerd tot april 2017 (Zee, 2017). Er werden ten opzichte van de eerdere Cochrane (Testroote, 2014) twee nieuwe RCT's geïnccludeerd (Bruntink, 2017 en van Adrichem, 2017). In deze Cochrane werd met lage GRADE bewijslast een positief effect gevonden voor het gebruik van LMWH op de reductie van symptomatische VTE (RR 0,41, 95%BI 0,18 tot 0,94). Van de 8 RCT's die zijn meegenomen in deze Cochrane was er echter maar 1 die de effectiviteit op het voorkomen van symptomatische VTE heeft onderzocht (van Adrichem, 2017). In de andere 7 trials werd gescreend op asymptomatische DVT, waarbij symptomatische VTE's werden gedefinieerd als een asymptomatische DVT waarbij de patiënt één of meer symptomen van pijn, zwelling et cetera aangaf tijdens screening op een DVT. Deze misclassificatie van symptomatische VTE, zorgt er in combinatie met een selectie van patiënten (bias) en hoge aantallen patiënten die lost to follow-up waren voor, dat de bewijskracht van deze Cochrane review laag is. De studie van Van Adrichem (2017) was als enige groot genoeg voor de effectiviteit op symptomatische VTE, deze weegt dan ook het zwaarst mee bij het gepoolde resultaat.

Figuur 1



Het risico op VTE is ongeveer 2,0% voor patiënten die worden behandeld met onderbeengips immobilisatie (Nemeth, 2019). Uitgaande van een incidentie van 2,0% en een relatief risico op VTE met LMWH van 0,41, is er absolute risicoreductie te behalen van maximaal -1,18%. Dit geeft een minimaal Number Needed to Treat (NNT) van 85, wat waarschijnlijk hoger ligt doordat de RR van 0,41 is overschat. Door het hoge NNT, lage absolute risico voor VTE, het mogelijk verhoogde risico op complicaties en de LAGE GRADE-classificatie voor effectiviteit van tromboseprofylaxe is de commissie van mening dat tromboseprofylaxe voor alle patiënten met onderbeengips niet wordt aanbevolen.

Selectie hoog risico patiënten

Selectie van patiënten met een hoog risico zorgt ervoor dat de NNT omlaag wordt gebracht. Er zijn aanwijzingen dat er onderscheid kan worden gemaakt tussen laag en hoog-risico patiënten. Een recente systematische review (Horner, 2018) omvatte 15 studies en onderzocht risicofactoren voor VTE bij patiënten met een onderbeengips behandeling. Er werd geconcludeerd dat leeftijd en uitgebreider letseltype de enige risicofactoren zijn die meerdere keren zijn gerapporteerd in afzonderlijke studies.

Tevens wordt gesteld dat er gelimiteerd bewijs is om individuele risicofactoren te gebruiken om tromboseprofylaxe beleid op te bepalen. Derhalve kan als alternatief een risicoscore voor trombose worden gebruikt. In 2016 is een review naar risicoscores voor VTE bij onderbeengips patiënten uitgekomen (Watson, 2016). Er werden 5 modellen gevonden waarvan 2 mogelijk geschikt zijn, echter bij gebrek aan een validatie worden deze niet aangeraden voor gebruik in de praktijk.

In 2015 werd de L-TRiP(cast) score gepubliceerd (Nemeth, 2015), een predictie model, welke specifiek is ontwikkeld om het VTE risico te schatten voor patiënten met onderbeengips. In twee validatiestudies (retrospectieve case-control setting) werd een goede onderscheidende waarde gevonden (AUC van 0,76 (95%CI 0,66 tot 0,86)).

Conclusie

Voor patiënten met een **laag risico** wordt door het lage absolute risico, de hoge NNT, het mogelijk verhoogde risico op bloedingen (en overige complicaties) en de LAGE Grade bewijslast voor effectiviteit op VTE reductie, geen tromboseprofylaxe geadviseerd.

Voor patiënten met een **hoger risico op VTE** wordt gesteld dat zij baat zouden kunnen hebben bij

farmacologische tromboseprofylaxe. Hoog-risico patiënten kunnen momenteel nog niet door een risicoscore worden geïdentificeerd door gebrek aan prospectieve validatie. Wel staat vast dat patiënten met een voorgeschiedenis van VTE en patiënten met een uitgebreid letsel een verhoogd risico hebben voor VTE.

Mocht tromboseprofylaxe worden overwogen, dan wordt geadviseerd om de door de fabrikant geadviseerde en/of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe.

Onderbouwing

Achtergrond

Een behandeling met onderbeengips is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolieën (VTE); ongeveer 2% ontwikkelt een symptomatische VTE (Nemeth, 2019). Het risico op VTE neemt toe naar mate het letsel zich dichterbij de knie bevindt, er sprake is van een uitgebreid letsel, de mate van immobilisatie toeneemt en wanneer patiënten meerdere risicofactoren hebben voor VTE. Het individuele risico van een patiënt is dus sterk afhankelijk van meerdere factoren. Er is tegenstrijdig bewijs over de effectiviteit van tromboseprofylaxe voor deze groep patiënten. In deze richtlijn wordt een advies uitgebracht of tromboseprofylaxe geïndiceerd is, en voor welke patiënten dit geldt. Momenteel is alleen LMWH een goedgekeurde behandeling. DOAC's zijn daarom bij deze uitgangsvraag buiten beschouwing gelaten.

Conclusies / Summary of Findings

Deelvraag 1: effectiviteit LMWH

Symptomatische VTE

Laag GRADE	Het is mogelijk dat het gebruik van LMWH het risico op symptomatische VTE reduceert ten opzichte van placebo bij patiënten met onderbeengips immobilisatie voor een geïsoleerd letsel van het onderbeen. <i>Bronnen: (Zee, 2017; Bruntink, 2017; Jorgensen, 2002; Kock, 1995; Lapidus, 2007b, Lassen, 2002; van Adrichem, 2017)</i>

Bloedingen

Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat het gebruik van LMWH het risico op complicaties (waaronder bloedingen) verhoogt ten opzichte van placebo bij patiënten met onderbeengips immobilisatie voor een geïsoleerd letsel van het onderbeen. <i>Bronnen: (Zee, 2017)</i>

Deelvraag 2: risicofactoren

Redelijk GRADE	Hogere leeftijd en uitgebreide letsels werden als enige consistent gerapporteerd als risicofactor voor VTE. Het is waarschijnlijk dat deze factoren het risico op VTE bij patiënten met immobilisatie van het onderbeen verhogen. <i>Bronnen: (Horner, 2019)</i>

Laag GRADE	Voor andere risicofactoren is het onzeker of er een sterke associatie is met symptomatische VTE. <i>Bronnen: (Horner, 2019)</i>

Predictiemodellen

- GRADE	Er zijn geen risicomodellen beschikbaar die het VTE risico voor patiënten met gipsimmobilisatie van het (onder)been voorspellen, welke in een prospectieve setting zijn gevalideerd.

Samenvatting literatuur

Deelvraag 1: Wat is de effectiviteit van behandeling met tromboseprofylaxe bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen voor een geïsoleerd letsel?

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag is de Cochrane review van Zee (2017) als uitgangspunt gebruikt. Er werden na de zoekdatum (april 2017) geen recentere studies gevonden die aan de selectiecriteria voldeden. Daarom worden de resultaten van de Cochrane review hier beschreven. Doel van deze review was het beoordelen van de effectiviteit van LMWH voor preventie van veneuze trombo-embolieën bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen voor een geïsoleerd traumatisch letsel. Gipsimmobilisatie voor electieve (niet-traumatische) chirurgie wordt in de Cochrane, en in deze richtlijn, buiten beschouwing gelaten evenals gipsimmobilisatie middels een gipskoker of bovenbeengips. Inclusiecriteria van de review zijn: RCT en gecontroleerde klinische trials (CCT), vergelijking van de effectiviteit van LMWH met placebo voor de preventie van VTE in patiënten met onderbeen immobilisatie in de ambulante setting. Er werden acht studies geïnccludeerd (Bruntink, 2017; Jorgensen, 2002; Kock, 1995; Kujath, 1993; Lapidus, 2007a; Lapidus, 2007b; Lassen, 2002; Van Adrichem, 2017).

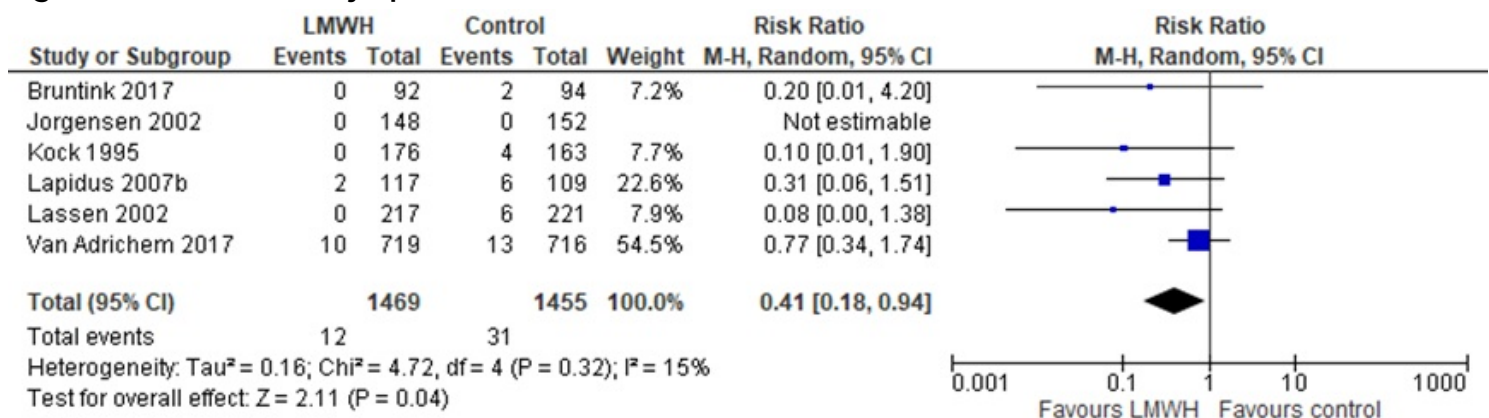
In totaal werden in de acht geïnccludeerde studies 3680 (range 105 tot 1519) patiënten geïnccludeerd. De patiënten in de trials hadden onderbeen immobilisatie nodig voor de behandeling van geïsoleerde letsels als voet en enkelfracturen en achillespees rupturen. Alle bovenstaande studies includeerden patiënten prospectief en hadden vergelijkbare exclusiecriteria: zwangerschap, allergie voor heparine of contrastvloeistof, ongecontroleerde hypertensie, contra-indicatie voor antistolling en eerdere VTE. Voor alle studies werd een profylactische LMWH dosering gebruikt, meestal voor de complete duur van immobilisatie. In de studie van Lassen werden patiënten die chirurgie ondergingen voor randomisatie maximaal vier dagen behandeld met LMWH. In de studie van Lapidus (2007) werden alle patiënten vóór randomisatie een week behandeld met LMWH.

In de meeste studies was de primaire uitkomstmaat een gecombineerd eindpunt van zowel symptomatische als asymptomatische DVT (gediagnostiseerd met venografie (Jorgensen, 2002; Lapidus, 2007b; Lassen, 2002) of echografie (Bruntink, 2017; Kock, 1995; Kujath, 1993; Lapidus, 2007a). De studie van van Adrichem was de enige waarin alleen symptomatische VTE's geregistreerd werden als primaire uitkomst (er werd geen routinematige echo verricht). Voor deze richtlijn worden alleen de symptomatische VTE's, DVT of longembolie (PE) (of combinatie) gerapporteerd.

Symptomatische VTE

Alle geïncludeerde studies behalve Lapidus 2007a rapporteerden symptomatische VTE (Bruntink, 2017; Jorgensen, 2002; Kock, 1995; Lapidus, 2007b; Lassen, 2002; van Adrichem, 2017). Echter, alle studies met uitzondering van de RCT van van Adrichem, registreerden asymptomatische VTE's waarbij het hebben van een klacht/symptoom tijdens aanvullend onderzoek de diagnose symptomatische VTE opleverde. Deze "symptomatische VTE's" representeren volgens de werkgroep niet de werkelijke symptomatische VTE's waarmee patiënten zich presenteren in de klinische praktijk. Ondanks deze tekortkoming worden alle symptomatische VTE's voor de huidige analyse bij elkaar gevoegd. In totaal werd symptomatische VTE in 12 van 1469 (0,8%) van de patiënten in de LMWH groep gerapporteerd tegenover 31 van 1455 (2,1%) in de controlegroep (RR 0,41 (0,18 tot 0,94, 6 RCT's, n=2924).

Figuur 2 uitkomstmaat symptomatische VTE



***Voor deze richtlijn zijn de meta-analyses opnieuw uitgevoerd omdat in de Cochrane review een Odds Ratio werd gerapporteerd (met fixed effects model) en in dezen een relatief risico (random effects) de voorkeur heeft**

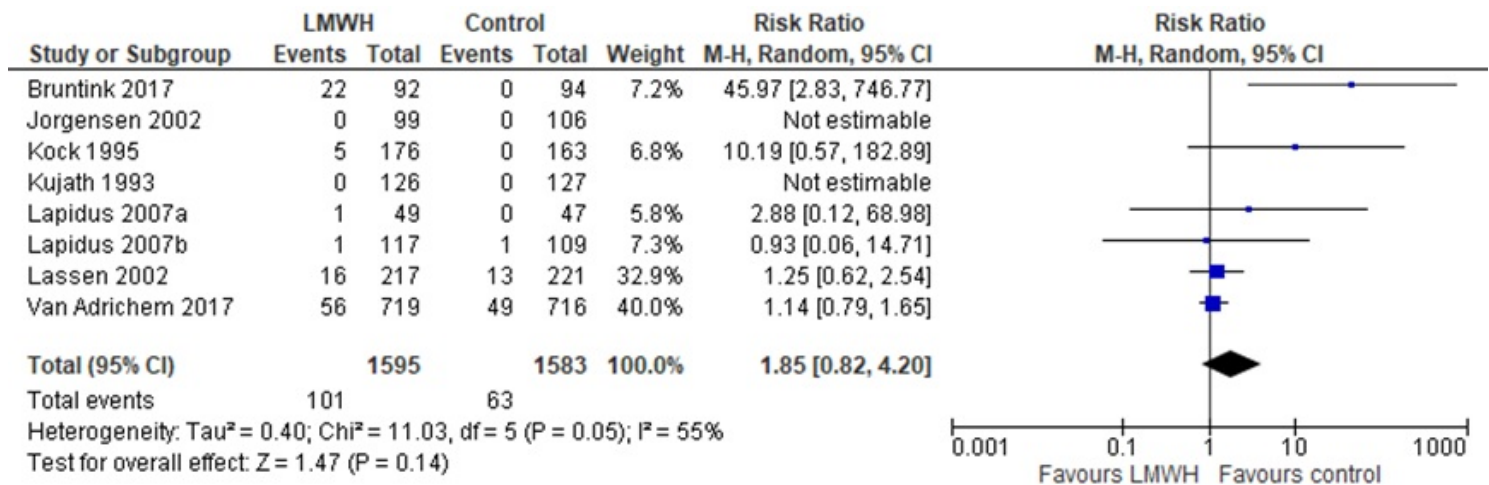
Bloedingen

De uitkomstmaat bloedingen werd in de Cochrane review gevat onder de samengestelde uitkomstmaat "adverse outcomes of treatment". Voor deze richtlijn is de uitkomstmaat ernstige bloedingen als kritieke uitkomstmaat gedefinieerd, deze data werd daarom separaat uit de Cochrane review gehaald. In de meeste studies werden echter geen gevallen van ernstige bloedingen gerapporteerd (Kock, 1995; Jorgensen, 2002; Kujath, 1993; Lapidus, 2007; van Adrichem, 2017). In de studie van Lassen werden in de LMWH groep 2 en in de placebogroep 1 ernstige bloeding gerapporteerd.

Resultaten voor de samengestelde uitkomstmaat "adverse outcomes of treatment" (gedefinieerd als: bloeding, heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT), allergische reactie en anderen (als beschreven in de studies)) zoals beschreven in de Cochrane review: Lassen (2002) rapporteert dat 14 patiënten in de LMWH groep en 12 in de placebogroep een bloeding hadden (majeur: 2 in de LMWH groep versus 1 in de controlegroep). Ook rapporteert deze studie geen gevallen van heparine geïnduceerde trombocytopenie. Kock (1995) rapporteert vijf patiënten met mineure complicaties (4 kleine lokale hematomen en eenmaal eczeem). Jorgensen rapporteert geen gevallen van HIT, hematoom of ernstige bloeding. Kujath (1993) rapporteert dat er geen gevallen van bijwerkingen werden gezien. Lapidus (2007) rapporteert geen ernstige

bloedingen. Van Adrichem (2017) rapporteert geen ernstige bloeding en één klinisch relevante niet-ernstige bloeding in de LMWH groep, tevens ontwikkelen 55 patiënten een mineure bloeding in de LMWH groep in vergelijking met 49 patiënten in de controle groep. Bruntink (2017) rapporteert alleen niet ernstige complicaties: 22 in de LMWH groep met mineure bloedingen zoals hematurie of donkere ontlasting en geen patiënt rapporteerde dergelijke klachten in de controlegroep. Een analyse van gecombineerde bijwerkingen laat een RR van 1,85 zien (95%-CI 0,82 tot 4,20, $I^2 = 55\%$, 3178 patiënten; 8 studies) (figuur 3).

Figuur 3 Uitkomstmaat adverse outcomes of treatment



(bron: Zee, 2017)

Bewijskracht van de literatuur

De gradering (GRADE) is overgenomen uit de Cochrane review van Zee (2017). De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische VTE is met twee niveaus verlaagd gezien het risico op bias voor 3 van de studies en imprecisie van de gepoolde resultaten.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat adverse events is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien het risico op bias in 4 van de 8 studies en ernstige imprecisie (klein aantal events) van de gepoolde resultaten.

Deelvraag 2: Wat zijn risicofactoren voor het optreden van een trombose bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen?

De systematische review van Horner (2019) is als uitgangspunt genomen voor het beantwoorden van deze deelvraag (Horner, 2019). Deze systematische review had als doel om individuele risicofactoren van patiënten te identificeren die samenhangen met het optreden van een vorm van VTE na gipsimmobilisatie van het been door een trauma. De search werd gedaan in mei 2017. Inclusiecriteria: alle studies die VTE rapporteren in volwassenen die tijdelijk immobilisatie (gips of brace in poliklinische setting) voor geïsoleerd letsel van het been hebben en waarbij risicofactoren werden gerapporteerd. Onder VTE wordt elke geregistreerde diagnose van asymptomatische of symptomatische DVT, PE of overlijden hierdoor beschouwd. Individuele risicofactoren die door regressie, OR analyse of parametrische testen significant gerelateerd waren aan het optreden van VTE werden geëxtraheerd. Daarnaast werd in elke studie gekeken of een van de risicofactoren die momenteel gebruikt worden in risicostratificatie tools, gerapporteerd werden.

In de bewijs tabel worden de belangrijkste karakteristieken van de geïnccludeerde studies weergegeven (zie de evidencetabel voor details).

De auteurs van de review geven aan dat het niet mogelijk was meta-analyse uit te voeren door heterogeniteit tussen de studies, verschillende wijze van rapporteren en het hoge risico op bias. Er werden verschillende risicomaten beschreven uit verschillende studies om risicofactoren te rapporteren.

In totaal werden 15 studies met 80.678 patiënten geïnccludeerd. Alle geïnccludeerde studies hadden een matig tot hoog risico op bias (beoordeeld met ROBINS-I risk of bias tool).

De studies werden gepubliceerd tussen 1993 en 2017. Vijf waren RCT's met conservatieve arm, drie waren prospectieve observationele cohort of cross-sectionele studies, een was een case-control studie (39) en zes waren retrospectieve cohortstudies. De mediane prevalentie van alle VTE was 4,8% (range 0,22% tot 23,4%) en de gemiddelde leeftijd lag tussen de 33,8 tot 52,6 jaar. De gemiddelde prevalentie van symptomatische VTE (in studies met interpreteerbare data, n=77.261) was 2,9%.

De methodologische kwaliteit van de 15 geïnccludeerde studies werd beoordeeld met de ROBINS-I framework. Alle studies hadden een matig (7 studies) of hoog (acht studies) risico op bias. In de meeste studies met een hoog risico op bias werd dit met name veroorzaakt door de selectie van participanten in studie: hoog-risico patiënten voor VTE kregen vaak al tromboseprofylaxe of worden op een andere manier behandeld. Dit reduceert het gerapporteerde risico in de populatie.

Leeftijd

Leeftijd als risicofactor werd in twaalf studies beschreven. Elf studies rapporteren een associatie tussen hogere leeftijd en het optreden van VTE (Odds ratios varieerden van 1,05 tot 3,45) en een studie vond geen associatie tussen VTE en hogere leeftijd.

Van de zeven studies die alleen symptomatische VTE als uitkomst namen en leeftijd als risicofactor analyseerden vonden zes studies een positieve associatie en één studie geen associatie.

Type letsel

Type letsel werd in zes studies met multivariate logistische regressie gerelateerd aan een verhoogd risico op VTE waarbij ernstige letsels en fractures een hoger risico lijken te geven dan weke delen letsels. Eén studie rapporteerde een verhoogt risico op VTE na een achillespeesruptuur in vergelijking met andere type letsels. Verder onderscheidt voor type letsel in relatie tot VTE risico werd niet beschreven.

BMI

Tien studies rapporteerden over BMI als risicofactor voor VTE. Body Mass Index (BMI) werd in vier studies gerapporteerd als individuele risicofactor met Odds Ratio's van 1,2 tot 17,2. In zes studies werd echter geen associatie gevonden.

Geslacht

Zes studies rapporteerden geen associatie tussen geslacht en VTE.

Gebruik van oestrogeen

Vijf studies rapporteerden geen associatie tussen het gebruik van oestrogeen en VTE en twee studies rapporteren een positieve associatie.

Roken

Zes studies rapporteerden geen associatie tussen roken en VTE.

Overige risicofactoren

Actieve maligniteit: één studie vond een positieve relatie en één studie vond geen relatie.

Zwangerschap: in geen van de studies wordt de relatie tussen zwangerschap en VTE onderzocht/beschreven.

Recente ziekenhuisopname: in geen van de studies wordt recente ziekenhuisopname onderzocht/beschreven.

Voorafgaande immobiliteit: in geen van de studies wordt voorafgaande immobiliteit onderzocht/beschreven.

Spataders: twee studies vinden geen relatie en één studie vindt een positieve relatie.

Familiegeschiedenis VTE: drie studies vinden geen relatie en twee studies vinden een positieve relatie.

Trombofilie: één studie vindt een positieve associatie en één studie vindt een negatieve associatie.

Belastbaarheid in gips: twee studies vinden een positieve associatie en één studie vindt geen associatie.

Voorgeschiedenis van VTE: In de review van Horner (2019) wordt het hebben van een voorgeschiedenis van VTE niet genoemd als risicofactor doordat deze patiënten uit bijna alle studies zijn geëxcludeerd (omdat deze patiënten een hoog risico hebben (Nemeth, 2018).

Predictiemodellen

Er werden twee studies gevonden voor deze deelvraag (Watson, 2016; Nemeth, 2015). In deze twee publicaties worden 6 mogelijke risicomodellen beschreven: vijf in de review van Watson en één in de studie van Nemeth (2015). Geen van deze studies voldoen echter aan het inclusiecriterium: prospectieve validatie van risicomodel. Bij deze uitgangsvraag zijn daarom geen evidencetabellen opgesteld. De resultaten van de retrospectieve validaties worden volledigheidshalve wel beschreven.

In de review van Watson (2016) (zoekdatum niet gerapporteerd) werden alleen modellen die toepasbaar waren voor patiënten met onderbeen gips geïnccludeerd. Van de 34 gevonden risicomodellen waren er vijf toepasbaar op patiënten met onderbeengips. Twee modellen waren specifiek voor patiënten met onderbeengips (Roberts, 2013; Plymouth) en drie waren toepasbaar op alle in het ziekenhuis opgenomen patiënten (Department of Health, Nygaard, 2010; Caprini, 2001). De auteurs geven aan dat geen van deze risicomodellen klinisch gevalideerd zijn binnen patiënten met onderbeengips.

In de studie van Watson (2016) worden de vijf risicomodellen gebruikt om een retrospectieve validatie uit te voeren binnen 721 patiënten met onderbeengips. 21/721 patiënten (2,9%) ontwikkelde symptomatische VTE gerapporteerd (groep 1). Deze cases werden gekoppeld aan 21 van patiënten zonder VTE (controles).

In de studie van Nemeth (2015) wordt een klinisch predictiemodel voor VTE risico, specifiek voor patiënten met onderbeengips ontwikkeld: de L-TRiP(cast) Score (zie figuur 4). Deze score werd opgesteld op basis van gegevens uit een grote population-based case-control studie (MEGA studie, 4,446 cases met VTE en 6,118 controles zonder VTE). Predictie scores werden vervolgens berekend in 230 patiënten met gips immobilisatie (194 cases, 36 controles). De L-TRiP(cast) Score werd met data uit twee andere retrospectieve population based case-controle studies gevalideerd: de THE-VTE studie en de Milan studie.

Figuur 4 L-TRiP(cast) score (bron: Nemeth, 2015)

Environmental Predictor Variable	Point Value
Age ≥ 35 and < 55 y	2
Age ≥ 55 y	3
Male sex	1
Current use of oral contraceptives	4
Cancer within the past 5 y	3
Pregnancy or puerperium	3
BMI ≥ 25 and < 35 kg/m ²	1
BMI ≥ 35 kg/m ²	2
Pneumonia	3
Family history of VTE (first-degree relative)	2
Comorbidity (rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, COPD, multiple sclerosis)	1
Hospital admission within the past 3 mo	2
Bedridden within the past 3 mo	2
Surgery within the past 3 mo	2
Superficial vein thrombosis	3
Plaster cast: complete leg	5
Plaster cast: circular knee cast (ankle free)	2
Plaster cast: foot	2
Plaster cast: lower leg	4

This L-TRiP(cast) score was derived from the regression coefficients (betas) of the clinical prediction model: $0.20 < \beta \leq 0.75$, 1 point; $0.75 < \beta \leq 1.25$, 2 points; $1.25 < \beta \leq 1.75$, 3 points; $1.75 < \beta \leq 2.25$, 4 points; $\beta > 2.25$, 5 points

Resultaten

In de studie van Watson (2016) worden drie risicomodellen (niet specifiek ontwikkeld voor patiënten met onderbeengips) besproken met een sensitiviteit van 100%, maar specificiteit van 0%. De Plymouth had een

sensitiviteit van 57,1% en specificiteit van 52,4% (accuraatheid 54,8%). Roberts (2013) had een sensitiviteit van 85,7% en specificiteit van 4,76% (accuraatheid 45,2%).

In de MEGA studie had de L-TRiP(cast) score een Area Under the Curve (AUC) van 0,76 (95% CI 0,66–0,86). Bij de Milan en THE-VTE studie waren de AUC's 0,95 (95% CI 0,91–0,99) en 0,77 (95% CI 0,58–0,96) respectievelijk. Bij een afkappunt van 10 (59,6% van de patiënten) om patiënten in hoog versus laag risicogroep te stratificeren was de sensitiviteit 65,1% en de specificiteit 72,2%. Tabel 1 toont predicatieve statistieken voor de verschillende risicomodellen.

Tabel 1 diagnostische performance voor de vijf modellen beschreven in Watson, 2015 aangevuld met de resultaten van Nemeth, 2015

Risicomodel	Accuraatheid	Sensitiviteit	Specificiteit	Vals positieven	Vals negatieven	Positief voorspellende waarde	Negatief voorspellend waarde
Plymouth	54,8	57,1	52,4	45,5	45	54,5	55
Dep. of health	50	100	0	50	n/a	50	n/a
Nygaard	50	100	0	50	n/a	50	n/a
Caprini	50	100	0	50	n/a	50	n/a
Roberts	45,2	85,7	4,76	52,6	75	47,4	25
L-TRiP(cast) score ¹							
L-TRiP(cast) score ²							
L-TRiP(cast) score ³							
L-TRiP(cast)score (overall)*	65,1%	72,2%			5,7%	98,8%	

Bron: Watson (2016) aangevuld met Nemeth (2015). *cut-off waarde van 10 en bij assumptie van 2,5% incidentie. 1) MEGA-study 2)THE-VTE study 3) Milan study

Bewijskracht van de literatuur

Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voor de systematische literatuuranalyse voldeden (waarin een risicomodel prospectief werd gevalideerd). De bij de samenvatting van de literatuur beschreven studies voldeden niet aan de inclusiecriteria maar worden volledigheidshalve wel beschreven.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de

volgende zoekvraag (vragen):

P: patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen;

Deelvraag 1: Wat is de effectiviteit van behandeling met tromboseprofylaxe bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen voor een geïsoleerd letsel?

I: tromboseprofylaxe middels een laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH);

C: geen tromboseprofylaxe (placebo);

O: symptomatische VTE, ernstige bloedingen.

Deelvraag 2: Wat zijn risicofactoren voor het optreden van een trombose bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen?

I: risicofactoren;

O: optreden VTE.

Deelvraag 3: Welke predictiemodellen kunnen gebruikt worden voor het voorspellen van trombose bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen?

I: predictiemodel voor optreden VTE;

O: Predictieve statistische maten zoals (maar niet beperkt tot): sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte symptomatische veneuze trombo-embolieën en ernstige bloedingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. Asymptomatische VTE achtte de werkgroep niet relevant gezien hier niet actief naar wordt gescreend in de klinische praktijk. Tevens is uit eerder onderzoek gebleken dat de effectiviteit van tromboseprofylaxe voor asymptomatische trombose en symptomatische trombose niet goed overeenkomt. Studies die de effectiviteit op asymptomatische trombose onderzoeken zijn derhalve nauwelijks relevant.

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

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases (Medline (via OVID), Embase (via Embase.com)) is 11 januari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar studies gepubliceerd na 2000 naar tromboseprofylaxe bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen, gepubliceerd in het Engels. Aangezien deze vraag drie deelvragen omvat is breed gezocht en in de selectie per deelvraag geselecteerd op verdere selectiecriteria. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 157 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Deelvraag 1: systematische review (met RCT's) of RCT waarbij tromboseprofylaxe met LMWH bij patiënten met gipsimmobilisatie werd vergeleken met geen tromboseprofylaxe of placebo en waarbij een van de relevante uitkomstmaten wordt gerapporteerd.

- Deelvraag 2: systematische review van Horner (2019) is als uitgangspunt genomen. Aanvullende studies zijn niet toegevoegd aan de systematische literatuuranalyse, deze studies worden wel kort beschreven in de overwegingen en worden genoemd in de exclusietabel.
- Deelvraag 3: systematische review of prospectief onderzoek waarbij een predictiemodel voor VTE bij patiënten met gipsimmobilisatie van het onderbeen wordt beschreven en waarbij een van de relevante uitkomstmaten wordt gerapporteerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie:

- Deelvraag 1: 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 15 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en een systematische review definitief geselecteerd.
- Deelvraag 2: 8 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werd vervolgens 7 studie geëxcludeerd (zie exclusietabel) en 1 studie geselecteerd.
- Deelvraag 3: 3 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werd 1 studie geëxcludeerd (zie exclusietabel) en een review en een primaire studie geselecteerd.

Resultaten

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de bewijstabellen.

De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 06-08-2020

Beoordeeld op geldigheid : 01-09-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

van Adrichem RA, Nemeth B, Algra A, le Cessie S, Rosendaal FR, Schipper IB, Nelissen RGHH, Cannegieter SC; POT-KAST and POT-CAST Group. Thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy and Lower-Leg Casting. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):515-525. doi: 10.1056/NEJMoa1613303. Epub 2016 Dec 3. PubMed PMID: 27959702.

Bruntink MM, Groutars YM, Schipper IB, Breederveld RS, Tuinebreijer WE, Derksen RJ, PROTECT Study Group. Nadroparin or fondaparinux versus no thromboprophylaxis in patients immobilised in a below-knee plaster cast (PROTECT): a randomised controlled trial. *Injury* 2017; 376:936–40. PUBMED: 28279428).

Caprini Ja, Arcelus JJ, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001;38:12–9 Health D of. Venous thromboembolism (VTE) risk assessment. *Dep Heal Publ*.

Horner D, Pandor A, Goodacre S, Clowes M, Hunt BJ. Individual risk factors predictive of venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization due to injury: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2019 Feb;17(2):329-344. doi: 10.1111/jth.14367. Epub 2019 Feb 7. PubMed PMID: 30580466.

Jørgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Berg HV, Jensen R, et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast; a venography controlled study. *Thrombosis Research* 2002; 105(6):477–80.

- 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 Aug 19;346(8973):459–61.
- Kujath 1993 {published data only} Habscheid W, Spannagel U, Kujath P, Schindler G. Prevention of thrombosis with low molecular weight heparin in ambulatory patients with injury of the lower extremity: an ultrasound study. *Vasa Supplementum* 1991; 33:222–3.
- Lapidus(a) L, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Elvin G, et al. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of Achilles tendon rupture – a randomized, placebo-controlled study. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume* 2009;91-B(Suppl 1):165.
- Lapidus(b) LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, Laerfars 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.
- Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):726-30.
- Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylckama Vlieg A, Bucciarelli P, Martinelli I, Baglin T, Rosendaal FR, le Cessie S, Cannegieter SC. Venous Thrombosis Risk after Cast Immobilization of the Lower Extremity: Derivation and Validation of a Clinical Prediction Score, L-TRiP(cast), in Three Population-Based Case-Control Studies. *PLoS Med*. 2015 Nov 10;12(11):e1001899; discussion e1001899. doi: 10.1371/journal.pmed.1001899. eCollection 2015 Nov. PubMed PMID: 26554832; PubMed Central PMCID: PMC4640574.
- Nemeth B, Cannegieter SC. Venous thrombosis following lower-leg cast immobilization and knee arthroscopy: From a population-based approach to individualized therapy. *Thromb Res*. 2019 Feb;174:62-75. doi: 10.1016/j.thromres.2018.11.030. Epub 2018 Dec 10.
- Nemeth B, Timp JF, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. High risk of recurrent venous thrombosis in patients with lower-leg cast immobilization. *J Thromb Haemost*. 2018 Nov;16(11):2218-2222.
- Nokes TJC, Keenan J. Venous thromboembolism risk assessment V2. Plymouth (Derriford Hospital). *VTE Prev Engl* 2010. <http://www.vteprevention-nhsengland.org.uk/k2inv/item/222-plymouth-derriford-hospital> (accessed 08.07.15).
- Nygaard A, Nelson AS, Pick A, Danekas PL, Massoomi F, Thielen J, et al. Interrater reliability in the evaluation of a thrombosis risk assessment tool. *Hosp Pharm* 2010;44:1089–94, doi:<http://dx.doi.org/10.1310/hpj4412-1089>
- Policy and Guidance n.d. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/Publications-PolicyAndGuidance/DH_088215 (accessed 08.07.15).
- Roberts C, Horner D, Coleman G, Maitland L, Curl-Roper T, Smith R, et al. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the use of thromboprophylaxis in ambulatory trauma patients requiring temporary limb immobilisation. *Emerg Med J* 2013;30:968–82.
- Testroote M, Stigter WA, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 25;(4):CD006681. doi: 10.1002/14651858.CD006681.pub3. Review.
- Watson U, Hickey BA, Jones HM, Perera A. A critical evaluation of venous thromboembolism risk assessment models used in patients with lower limb cast immobilisation. 2016; *Foot and Ankle Surgery*. 22(3):191-5.
- Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 6;8:CD006681. doi: 10.1002/14651858.CD006681.pub4. Review. PubMed PMID: 28780771.

De optimale preventieve behandeling voor symptomatische veneuze trombo-embolie voor opgenomen patiënten met een acute medische (hierna te noemen niet-chirurgische) aandoening

Uitgangsvraag

Wat is de optimale preventieve behandeling voor symptomatische veneuze trombo-embolie voor opgenomen patiënten met een acute medische (hierna te noemen niet-chirurgische) aandoening?

Aanbeveling

Geef bij voorkeur geen tromboseprofylaxe bij opgenomen niet-chirurgische patiënten met een laag tromboserisico (zoals patiënten zonder of met slechts één risicofactor voor VTE of een Padua predictie score <4 (zie aanverwante [tabel padua predictie score](#)).

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

Overweeg geen tromboseprofylaxe te geven aan patiënten met een contra-indicatie voor medicamenteuze tromboseprofylaxe, zoals bij een bloeding of de aanwezigheid van meerdere risicofactoren voor bloeding (zie aanverwante [tabel risicofactoren voor een bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten](#)).

Overweeg mechanische profylaxe met elastische compressie kousen bij patiënten met een hoog tromboserisico ([tabel risicofactoren voor een bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten](#)) en een contra-indicatie voor medicamenteuze tromboseprofylaxe.

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

Overwegingen

Risico inschatting

De overweging om wel of geen tromboseprofyaxe voor te schrijven aan opgenomen niet-chirurgische patiënten begint met het schatten van het tromboserisico en het bloedingsrisico. Studies laten risicofactoren zien voor trombose en bloeding. Om patiënten in te delen in een hoog en laag tromboserisico kan het Padua predictie model worden gebruikt. Voor het schatten van het bloedingsrisico kan gebruik gemaakt worden van de risicofactoren in tabel 2. Vooral bij de aanwezigheid van meerdere risicofactoren is het bloedingsrisico verhoogd. Niet alle risicofactoren voor het krijgen van een bloeding zijn van even groot belang. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om een bepaald risicomodel voor bloedingen en daaraan gekoppeld het onthouden van tromboseprofylaxe aan te bevelen.

Keuze medicamenteuze tromboseprofylaxe

Er is bewijs van matige kwaliteit dat tromboseprofylaxe met anticoagulantia zorgt voor een afname in symptomatische DVT en fatale LE in de acuut zieke niet-chirurgische patiënt met risico op trombose. Het

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

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

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

Mechanische methoden

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

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

Echter, sinds subgroep analyses in een meta-analyse laten zien dat LMWH effectiever lijkt dan compressie, en rekening houdend met het feit dat het risico op bloedingen lager is voor opgenomen niet-chirurgische

patiënten dan chirurgische patiënten is het raadzaam bij een tijdelijk bloedingsrisico en een blijvend hoog risico op VTE farmacologische tromboseprofylaxe te starten als het risico op bloedingen is gedaald. De werkgroep van de ACCP merkt ook op dat het gebruik van alle mechanische methoden gerelateerd is met kosten voor de aanschaf en onderhoud, en dat tijd en waakzaamheid nodig zijn voor optimale therapietrouw. Zorgverleners moeten er zorg voor dragen dat kousen of IPC met de juiste maat wordt gebruikt, dat ze juist en constant worden gedragen. Studies hebben aangetoond dat IPC apparaten vaak niet werken wanneer patiënten uit bed zijn of getransporteerd worden, ofwel door onjuiste bevestiging of door niet werkende pomp. Hier dient rekening mee gehouden worden (gebruik van pomp op accu lijkt dit te verbeteren).

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

Huidlesies kwamen voor in 3,9% en 2,9% van de patiënten na dijbeen- of knielengte kousen, resp. Deze resultaten zijn moeilijk te interpreteren naast bewijs uit de clots1 trial dat dijbeen hoge kousen niet effectief waren in het voorkomen van VTE, maar suggereren dat indien kousen worden gebruikt de dijbeen hoogte de voorkeur heeft (Kearon, 2010).

Onderbouwing

Achtergrond

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

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

In deze module worden de volgende vragen beantwoord:

- Welke risicostratificatie voor trombose en bloeding kan gebruikt worden?
- Wat is de optimale medicamenteuze tromboseprofylaxe voor niet-chirurgische patiënten?

- Hebben mechanische methoden een toegevoegde waarde in het voorkomen van symptomatische DVT en longembolie (LE) in vergelijking met placebo en in combinatie met LMWH bij opgenomen niet-chirurgische patiënten?

Conclusies / Summary of Findings

Risico inschatting

GRADE Geen	Opgenomen niet-chirurgische patiënten met meerdere risicofactoren voor VTE hebben een verhoogd trombose risico. Het Padua predictie model kan gebruikt worden om het tromboserisico in te schatten.
GRADE Geen	Opgenomen niet-chirurgische patiënten met meerdere risicofactoren voor bloeding hebben een verhoogd bloedingsrisico. Er is geen risicomodel voor bloedingen bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.

Tromboseprofylaxe versus placebo

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

Mechanische profylaxe

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

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

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

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

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

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

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

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

Verlengde profylaxe

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

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

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

Samenvatting literatuur

Risicostatificatie voor VTE in niet-chirurgische patiënten.

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

Risico-inschatting trombose

Risicofactoren voor VTE in opgenomen niet-chirurgische patiënten zijn onder meer oplopende leeftijd, eerdere VTE, trombofilie, immobilisatie en verschillende comorbiditeiten als kanker, hartfalen of respiratoir falen (tabel 1). Een verhoogd risico is vooral aanwezig bij een combinatie van risicofactoren. Een goed voorbeeld van een risico-inschatting is het Padua predictie model. In een prospectieve observationele studie in 1.180 opgenomen patiënten met een acute medische aandoening werden deze patiënten ingedeeld in laag (<4 punten; 60% van patiënten) of hoog (≥4 punten; 40% van patiënten) risico op VTE aan de hand van de Padua Prediction Score (Barbar, 2010). De zaalartsen wisten niet in welke groep de patiënten vielen en patiënten werden 90 dagen gevolgd ter beoordeling van het optreden van symptomatisch VTE. In patiënten die geen profylaxe kregen werd in 11,0% van de hoog risico groep VTE gediagnosticeerd versus 0,3% van de laag risico groep (HR, 32,0; 95% BI 4,1 tot 251,0). Van de 711 laag risico patiënten kreeg 0,3% VTE, terwijl van de 283 hoog risico patiënten zonder profylaxe het risico op DVT 6,7% was, niet-fataal LE 3,9% en fatale LE 0,4%. Ondanks diverse beperkingen van de studie (klein aantal events, suboptimale validatie) is de werkgroep van mening dat dit het best beschikbare model is en gebruikt kan worden voor de inschatting van het tromboserisico bij opgenomen niet-chirurgische patiënten, conform ACCP 2012.

Tabel 1. Padua prediction score risk assessment model

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

Risicofactoren voor bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten

Het risico op een bloeding is ook multifactorieel. Het basis bloedingsrisico is ongeveer 0,4% op basis van controle armen van studies naar tromboseprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten. Een internationale observationele studie (IMPROVE) in 10.866 niet-chirurgische patiënten onderzocht risicofactoren bij opname die (onafhankelijk van tromboseprofylaxe) het ontstaan van een bloeding tijdens de eerste 14 dagen van de opname voorspelden (Decousus, 2011). In 9.388 patiënten waren volledige data beschikbaar voor het analyseren van factoren die onafhankelijk waren geassocieerd met het ontstaan van een bloeding (zie tabel 2). Aan de hand van deze risicofactoren is een model ontwikkeld, waarbij de risicofactoren punten krijgen variërend van 1 tot 4,5 punt. Meer dan de helft van alle ernstige bloedingen (54%) en 36% van alle bloedingen trad op bij de 10% van de patiënten met een bloedingsrisico score ≥ 7 (OR ≥ 6). Het risicomodel voor bloeding is nog niet gevalideerd. De sterkste risicofactoren voor het ontstaan van een bloeding (OR $>3,0$) waren een actief gastro-duodenaal ulcus, bloeding in drie maanden voorafgaande aan de opname en trombocyten getal $<50 \times 10^9/L$. Deze data geven een inzicht in welke factoren een invloed hebben het bloedingsrisico. De werkgroep is van mening dat een risicomodel niet te geven is op basis van de beschikbare literatuur.

Tabel 2. Risicofactoren voor een bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten

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

Tromboseprofylaxe studies:

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

Anticoagulantia versus placebo bij niet-chirurgische patiënten

Drie grote systematische reviews van in totaal 12 studies hebben de voor- en nadelen beoordeeld van tromboseprofylaxe met anticoagulantia versus geen profylaxe in opgenomen, acuut zieke patiënten (met hartfalen, ernstige respiratoire ziekte, of acute infectieuze, reumatische of inflammatoire aandoening met daarbij immobilisatie en één of meer risicofactoren voor VTE, zoals leeftijd >40 jaar, actieve maligniteit, eerdere VTE of ernstige infectie) (Alikhan, 2009; Dentali, 2007; Lloyd, 2008). Tromboseprofylaxe bestond uit lage dosis ongefractioneerde heparine (UFH), LMWH of fondaparinux voor zes tot 21 dagen of tot ontslag. De gebruikte doseringen in de diverse studies varieerden van enoxaparine 40 tot 60 mg 1DD, enoxaparine 30 mg 2DD, nadroparine 3800 IU tot 6000 IU 1DD, dalteparine 5000 IU 1DD en fondaparinux 2,5 mg 1DD. In alle studies werd routinematig gescreend voor asymptomatische DVT. Er werd een meta-analyse gedaan van de 12 in deze reviews geïncludeerde studies met in totaal 22.542 participanten (zie tabel 4). Deze meta-analyse toonde dat tromboseprofylaxe met anticoagulantia geassocieerd is met een significante reductie van fatale longembolie (LE) (RR, 0,41; 95% BI, 0,22 tot 0,76) (Kahn, 2012). Er waren vier RCT's met in totaal 5.206 patiënten die de uitkomstmaat symptomatische DVT rapporteerden (follow-up 1 tot 14 dagen). De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien in het risico op symptomatische DVT met anticoagulantia en placebo (RR, 0,47 (0,22 tot 1)). Het toepassen van het relatieve effect van anticoagulantia uit deze meta-

analyse op het basisrisico op VTE gebaseerd op data uit studies naar risk assessment models levert dat tromboseprofylaxe geassocieerd is met een afname van symptomatische DVT 1 per 1000 (van 1 minder tot 1 meer) in laag risico patiënten en een afname van 34 per 1000 (van 51 minder tot 0 meer) in hoog risico patiënten (tabel 3). De gepoolde resultaten van zes RCT's (5.206 patiënten, follow-up 1 tot 22 dagen) laten geen significant verschil zien in het risico op niet-fatale longembolie (RR, 0,61 (0,23 tot 1,67)). Er waren acht RCT's met in totaal 8.605 patiënten (follow-up 10 tot 110 dagen) die ernstige bloedingen rapporteerden. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen zien in het risico op ernstige bloedingen met anticoagulantia versus placebo (OR, 1,32 (0,73 tot 2,37)).

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

Tabel 3. Schatting van het effect van tromboseprofylaxe met anticoagulantia[^] versus geen profylaxe (bron: Chest, ACCP 2012)

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

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

Directe vergelijking van directe orale anticoagulantia (DOACs) versus LMWH

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

Mechanische profylaxe methoden

Compressie kousen versus geen profylaxe

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

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

Symptomatische VTE

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

Niet fatale longembolie

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

Mortaliteit

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

Huidcomplicaties

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

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

Intermitterende Pneumatische Compressie (IPC)

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

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

Symptomatische DVT

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

Niet-fatale longembolie

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

Mortaliteit

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

Huidcomplicaties

De uitkomstmaat huidcomplicaties werd niet gerapporteerd.

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

Mechanische compressie versus heparine

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

Symptomatische DVT

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

Longembolie

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

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

Mechanische compressie en farmacologische profylaxe

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

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

Verlengde profylaxe

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

Verlengde profylaxe refereert aan profylaxe die langer dan de initiële duur (tot mobilisatie of ontslag, vijf tot 14 dagen) wordt voorgeschreven tot maximaal 35 dagen. De EXCLAIM studie (Extended Prophylaxis for Venous Thrombo-embolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilisation) onderzocht gerandomiseerd of verlengde profylaxe versus standaard profylaxe (met verlengd placebo) invloed had op de incidentie van VTE (symptomatisch en asymptomatisch) (Hull, 2010). De studie populatie bestond uit 6085 opgenomen patiënten >40 jaar met een acute medische aandoening (hartfalen, respiratoire insufficiëntie, infectie) en een verminderde mobiliteit. De behandeling bestond uit open label enoxaparine (40 mg, 1dd 10 ± vier dagen), waarna randomisatie tussen verlengde duur enoxaparine (40 mg, 1dd voor 38 ± vier dagen) versus placebo. Verlengde profylaxe verminderde de incidentie van VTE (RR, 0,62; 95% BI, 0,45 tot 0,84) en symptomatisch DVT (RR, 0,25; 95% BI, 0,09 tot 0,67). Er was geen statistisch significant effect op fatale LE (RR, 0,34; 95% BI, 0,01 tot 8,26) en mortaliteit (RR, 1,00; 95% BI, 0,7 tot 1,43). Het risico op ernstige bloedingen was significant hoger met verlengde profylaxe (RR, 2,51; 95% BI, 1,12 tot 5,22) met vier intracraniële bloedingen (één fataal) versus geen in de placebogroep. Verlengde profylaxe voorkwam zes symptomatische proximale DVTs per 1000 (95% BI van 3 tot 7 minder) ten koste van vijf meer ernstige bloedingen per 1000 (95% BI van 1 tot 14 meer).

Tabel 4. Effectiviteit van interventies ter preventie van VTE in opgenomen niet-chirurgische patiënten (Bron: ACCP, 2012)

	Relatief effect op uitkomstmaat (vergeleken met geen behandeling)#			
	DVT symptomatisch	Longembolie niet-fataal	Ernstige bloeding	mortaliteit
LMWH/UFH/fondaparinux	0,47 (0,22 tot 1)	0,61 (0,23 tot 1,67)	1,32 (0,73 tot 2,37)	0,97 (0,79 tot 1,19)
Verlengde LMWH profylaxe	0,25 (0,09 tot 0,67)	0,34 (fatale LE) (0,01 tot 8,26)	2,51 (1,21 tot 5,22)	1,0 (0,7 tot 1,4)

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

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

Zoeken en selecteren

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

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

Relevante uitkomstmaten mechanische methoden

De werkgroep achtte symptomatische veneuze trombose (DVT en LE), mortaliteit en ernstige bloedingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en (huid) complicaties voor een besluitvorming belangrijke

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

Zoeken en selecteren mechanische methoden

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

Omdat er geen additionele studies (ten opzicht van de ACCP richtlijn van 2012) werden gevonden worden de resultaten die in de ACCP richtlijn beschreven zijn hieronder samengevat. Voor de evidence tabellen wordt verwezen naar de ACCP richtlijn.

Verantwoording

Publicatiedatum : 21-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev 2009;(3):CD003747. doi: 10.1002/14651858.CD003747.pub2.

Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.

Bergmann JF1, Mouly S. Thromboprophylaxis in medical patients: focus on France. Semin Thromb Hemost. 2002;28 Suppl 3:51-5.

Clots in Legs Or sTockings after Stroke Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010;153(9):553-562. 2000 ; 93 (6): 359 - 364 .46,47.

Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest. 2011;139(1):69-79. doi: 10.1378/chest.09-3081. Epub 2010 May 7.

Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al ; CLOTS Trials Collaboration . Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. ; Lancet . 2009;373(9679):1958 - 1965.

Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-88.

- Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000;118(6):1680-4.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809-15.
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):8-18. doi: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e195S-226S).
- Kearon C, O'Donnell M. Should patients with stroke wear compression stockings to prevent venous thromboembolism?. *Ann Intern Med.* 2010;153(9):610-611. [CrossRef] [PubMed]49.
- Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction . *Eur Heart J.* 1993;14(10):1365-1368.
- Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6(3):405-14. Epub 2007 Nov 20.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2189-204.
- Muir KW, Watt A, Baxter G, et al . Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke . *QJM.*
- Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess.* 2005;9(49):1-78.
- Sachdeva A1, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD001484. doi: 10.1002/14651858.CD001484.pub.

Tromboseprofylaxe volwassenen met maligniteit

Uitgangsvraag

In hoeverre zouden poliklinische patiënten met een maligniteit tromboseprofylaxe moeten krijgen?

Aanbeveling

Overweeg tromboseprofylaxe voor te schrijven in de vorm van een DOAC (apixaban 2,5 mg 2dd of rivaroxaban 10 mg 1dd) aan poliklinische patiënten met een solide maligniteit of maligne lymfoom en een hoog risico op veneuze trombo-embolie (Khorana score ≥ 2 punten) die starten met systemische kankerbehandeling (exclusief monotherapie met hormonale therapie) en geen risicofactoren hebben voor een bloeding (zie Tabel 3. Overzicht risicofactoren voor bloedingen en contra-indicaties voor het starten van tromboseprofylaxe bij patiënten met een maligniteit die starten met systemische therapie).

Overweeg tromboseprofylaxe te continueren na de eerste 6 maanden, en pas te stoppen bij het beëindigen van de systemische kankerbehandeling.

Stop tromboseprofylaxe bij het optreden van klinisch relevante bloedingen, als er een hoog risico op bloedingen ontstaat of als de terminale fase aanbreekt.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

DOACs

Ten opzichte van placebo zou tromboseprofylaxe met directe orale anticoagulantia (DOACs) kunnen leiden tot een *net clinical benefit* die klinisch relevant is bij volwassen patiënten met een maligniteit die starten met chemotherapie en die een gemiddeld tot hoog risico op een VTE hebben en geen risicofactoren voor een bloeding. De bewijskracht voor deze cruciale uitkomst is laag. Verder zijn we onzeker over het effect van tromboseprofylaxe met DOACs op de andere cruciale uitkomst mortaliteit (zeer laag GRADE). Voor beide uitkomsten wordt de bewijskracht beperkt vanwege het risico op bias en imprecisie.

Ook zijn we onzeker over de effecten van tromboseprofylaxe met DOACs op de belangrijke uitkomst arteriële trombo-embolie (ATE, zeer laag GRADE). De bewijskracht voor de belangrijke uitkomstmaten VTE, majeure bloeding en klinische niet relevante majeure bloeding is laag. Ten opzichte van placebo leidt tromboseprofylaxe mogelijk tot minder veneuze trombo-embolieën (VTE). Voor de uitkomstmaten majeure bloedingen en klinisch relevante niet majeure bloedingen is er mogelijk geen verschil tussen patiënten die tromboseprofylaxe met DOAC ontvingen, vergeleken met patiënten die een placebo kregen. Daarbij moet worden opgemerkt dat patiënten met risicofactoren op een bloeding of een eerdere bloeding werden uitgesloten. Geen van de studies rapporteerde over de uitkomstmaten kwaliteit van leven, aanvulling of stoppen van oncologische behandeling en kwaliteit van sterven en dood. Er kan derhalve geen conclusie worden getrokken over de effecten van tromboseprofylaxe met DOACs op de genoemde uitkomstmaten.

LMWH

Op basis van de geïncludeerde studies zijn we onzeker over het effect van tromboseprofylaxe met

laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) op de cruciale uitkomstmaten net clinical benefit en mortaliteit, vergeleken met placebo of geen tromboseprofylaxe bij volwassen patiënten met een maligniteit die starten met chemotherapie (zeer laag GRADE). De bewijskracht van de gevonden resultaten is erg beperkt vanwege het risico op bias, inconsistentie en imprecisie. De gegevens met betrekking tot de uitkomstmaat net clinical benefit waren beperkt; er waren slechts twee studies die voldoende gegevens rapporteerden om de net clinical benefit te kunnen berekenen. Dit bemoeilijkt de interpretatie van deze gegevens.

De bewijskracht voor de belangrijke uitkomstmaat VTE is laag. Ten opzichte van placebo of standaardzorg leidt tromboseprofylaxe met LMWH mogelijk tot minder VTE. Verder zijn we onzeker over het effect van tromboseprofylaxe met LMWH op de belangrijke uitkomstmaten ATE, majeure bloeding, klinische relevante niet majeure bloeding en kwaliteit van leven. Ook hiervoor geldt dat de bewijskracht beperkt werd door het risico op bias, inconsistentie en imprecisie.

Geen van de studies rapporteerde over de uitkomstmaten aanvulling of stoppen van oncologische behandeling en kwaliteit van sterven en dood. Er kan derhalve geen conclusie worden getrokken over de effecten van tromboseprofylaxe met LMWH op de genoemde uitkomstmaten.

Fondaparinux

Er zijn geen studies gevonden die de effectiviteit van tromboseprofylaxe met fondaparinux onderzochten bij patiënten met een maligniteit die startten met systeemtherapie.

Selectie van patiënten en generaliseerbaarheid

Het risico op VTE verschilt zeer sterk tussen patiëntengroepen. Het nut (meestal uitgedrukt als Number Needed tot Treat (NNT)) van tromboseprofylaxe hangt in belangrijke mate af van dit uitgangrisico op VTE. Het risico is met name hoger bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde maligniteit en bij patiënten met een hoog-risico tumor, zoals een maag- of pancreascarcinoom. De meest gebruikte risicoscore om hoog-risico patiënten te identificeren is de Khorana score. Het voordeel van de Khorana score is dat deze goed gevalideerd is en makkelijk te berekenen is o.b.v. tumortype, bloedbeeld en BMI. Het nadeel is dat de discriminerende waarde beperkt is en dat de sensitiviteit en specificiteit variëren tussen tumortypen. In het onderzoek van Alexander (2023, TARGET-TP) werden hoog-risico patiënten geïdentificeerd op basis van D-dimeer en fibrinogeenconcentraties, maar deze manier van risicostratificatie is niet gevalideerd.

In de twee DOAC-trials werden enkel patiënten geïnccludeerd met een Khorana score van twee of hoger (Carrier, 2019 en Khorana, 2019). Als deze trials als uitgangspunt worden genomen, dan heeft iedere aanbeveling over DOACs dus automatisch ook betrekking op het gebruik van de Khorana score om hoog-risico patiënten te identificeren. Door gebruik van de Khorana score werd een groep patiënten geselecteerd met een uitgangrisico van 9.3% in zes maanden (cumulatieve incidentie VTE in placebogroepen: $65/696 = 9.3\%$). Dit komt goed overeen met de zes-maanden incidentie van 8.9% die werd geschat in een meta-analyse (Mulder, 2019). Bij gebruik van een afkapwaarde van drie punten stijgt de zes-maanden incidentie naar 11%. In deze groep is het nut van tromboseprofylaxe groter (Bosch, 2020).

In één van de DOAC-trials (Khorana, 2019) werden patiënten geëxcludeerd bij wie een DVT van het been werd geconstateerd bij een screeningsecho vóór randomisatie; dit betrof 4.5% van de patiënten. Ook werd

een screenende echo verricht na acht, 16 en 26 weken. Een asymptomatisch proximale DVT werd hierbij geconstateerd bij 4.3% in de placebogroep en 2.1% in de rivaroxaban groep. Dit beperkt de generaliseerbaarheid van de uitkomsten van deze studie, aangezien in de Nederlandse praktijk geen screenende echografie wordt toegepast. Het is onbekend of het effect van rivaroxaban groter of kleiner was geweest als screening voorafgaand aan randomisatie en tijdens het onderzoek niet was toegepast.

In de DOAC-trials werden patiënten geïnccludeerd met een solide maligniteit of maligne lymfoom die gingen starten met nieuwe chemotherapie of andere systemische kankertherapie (behoudens hormoontherapie als monotherapie). Het is niet gerapporteerd welk deel van de patiënten neoadjuvante, adjuvante of palliatieve behandeling kregen. Hoewel het overgrote deel van de patiënten behandeld werd met chemotherapie, is de werkgroep van mening dat de resultaten ook toepasbaar zijn op patiënten die andere vormen van systemische kankerbehandeling krijgen, zoals immuuntherapie of tyrosine kinase remmers, aangezien deze behandelingen geassocieerd zijn met een gelijk dan wel hoger tromboserisico. Aangezien er niet tot nauwelijks patiënten met acute leukemie of multipel myeloom werden geïnccludeerd, kunnen de resultaten niet naar deze groepen vertaald worden. Overigens krijgen patiënten met multipel myeloom meestal reeds tromboseprofylaxe aangeboden op basis van patiënt- en behandeling specifieke criteria conform hematologische richtlijnen (Module: Supportive care bij patiënten met (symptomatisch) multipel myeloom) .

Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen werden uitgesloten van deelname. Er zijn geen gevalideerde scores beschikbaar die specifiek bij patiënten met kanker het bloedingsrisico schatten. Bepaalde patiëntgroepen dienen doorgaans geen tromboseprofylaxe te krijgen vanwege het verhoogde risico op bloedingen of andere contra-indicaties (zie Tabel 3, welke grotendeels gebaseerd is op de exclusiecriteria van de trials die tromboseprofylaxe hebben onderzocht in patiënten met kanker i.c.m. internationale richtlijnen (Lyman, 2021)). Er dient opgemerkt te worden dat het baseline risico op bloedingen (met name gastro-intestinale bloedingen) waarschijnlijk het hoogst is bij patiënten met een tumor van de slokdarm of maag in situ. Deze patiënten werden niet uitgesloten van de trials die tromboseprofylaxe onderzochten. Derhalve is de werkgroep van mening dat deze groep patiënten ook in aanmerking dient te komen voor tromboseprofylaxe. Een subgroepanalyse van de CASSINI-trial toonde dat ernstige bloedingen optraden bij 4 van 88 patiënten met een maagcarcinoom of gastro-oesofageaal carcinoom in de rivaroxaban groep (4.6%; waarvan 3 gastro-intestinale bloedingen) vergeleken met 1 van 85 patiënten in de placebogroep (1.2%) (HR 3.77; 95% BI 0.42-33.73; Mones, 2021). In de AVERT-trial ontwikkelde geen van de patiënten met een tumor van de bovenste tractus digestivus (n=44) of colorectaal carcinoom (n=11) een ernstige bloeding (Ladha, 2021).

Tabel 3. Overzicht risicofactoren voor bloedingen en contra-indicaties voor het starten van tromboseprofylaxe bij patiënten met een maligniteit die starten met systemische therapie

<i>Verhoogd bleedingsrisico</i>
Bekende bleedingsziekte
Leverdysfunctie met coagulopathie (bv. verlengde PT en/of aPTT)
(Verwachte) trombopenie $<50 \times 10^9/L$
eGFR $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
Geplande stamceltransplantatie
Dubbele trombocytenaggregatieremming
Chronisch gebruik NSAID
Zeer laag lichaamsgewicht ($<40 \text{ kg}$)
Gelijktijdig gebruik van sterke remmers van CYP3A4 of P-glycoproteïne [‡]
<i>Absolute contra-indicatie voor gebruik directe orale anticoagulantia</i>
Zwangerschap
Borstvoeding
<i>Relatieve contra-indicatie</i>
Levensverwachting <6 maanden

* Hiervoor kan gebruikt gemaakt worden van de tabellen uit de *EHRA-Practical Guide to NOAC use in AI* uit 2021 (Steffel, 2021). ‡

Bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol of HIV-proteaseremmers

De meeste onderzoeken naar tromboseprofylaxe hadden een follow-up duur van zes maanden. De meeste VTE ontstaan in de eerste drie maanden na het starten van de kankerbehandeling. Het is derhalve onduidelijk of de voordelen van tromboseprofylaxe ook na zes maanden blijven bestaan. De werkgroep is echter van mening dat systemische kankerbehandeling een persisterende risicofactor is voor VTE, en dat tromboseprofylaxe dan ook gecontinueerd dient te worden tijdens de gehele behandeling, ook als deze langer dan zes maanden duurt, om het risico op een VTE na staken van tromboseprofylaxe te verlagen. De werkgroep is van mening dat bij patiënten bij wie de terminale palliatieve fase aanbreekt tromboseprofylaxe ook gestaakt dient te worden omdat het risico op bloedingen in deze fase groter lijkt dan het risico op trombose.

Net clinical benefit

Er is in deze module gekozen voor *net clinical benefit* als één van de cruciale uitkomstmaten. Hierdoor wordt naast een eventuele reductie in VTE ook de belangrijkste bijwerking van tromboseprofylaxe (majeure bloeding) meegewogen. Daarnaast kan tromboseprofylaxe in theorie een direct effect hebben op mortaliteit door het voorkómen van een fatale longembolie of het induceren van een fatale bloeding, en een indirect effect door het voorkómen van gevolgen van een VTE (bv. gecompliceerde ziekenhuisopname of bloeding door therapeutische antistolling). Daarbij moet aangetekend worden dat er geen bewijs is dat tromboseprofylaxe tot significante verbetering van overleving leidt (Schünemann, 2020). De beperking van de *net clinical benefit* is dat VTE en majeure bloeding binnen deze uitkomst een gelijke waarde hebben, terwijl dit voor de patiënt of arts niet zo hoeft te zijn. Daarnaast zijn andere relevante uitkomstmaten die beïnvloed kunnen worden door tromboseprofylaxe, zoals klinisch relevante niet-majeure bloedingen en ATE, geen

onderdeel van de gebruikte definitie van *net clinical benefit*. Ook kan niet voor alle onderzoeken een net clinical benefit berekend worden doordat fatale bloedingen en VTE niet apart gerapporteerd worden, waardoor een risico staat op dubbele telling met mortaliteit.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Er is weinig onderzoek gedaan naar de waarden en voorkeuren van patiënten met betrekking tot tromboseprofylaxe. De uitkomst van de kankerbehandeling (bijvoorbeeld progressievrije overleving en mortaliteit) en kwaliteit van leven zijn voor de meeste patiënten met kanker doorgaans het belangrijkste. Aangezien VTE kan interfereren met de kankerbehandeling (bv. door een ziekenhuisopname of uitgestelde ingreep) en kan leiden tot morbiditeit (bv. pijn of dyspneu) is de werkgroep van mening dat het relevant is om het risico op VTE te bespreken en eventueel counseling over tromboseprofylaxe aan te bieden. Recent internationaal onderzoek laat echter zien dat 62% van de patiënten met kanker geen informatie had gekregen over het verhoogde risico op VTE en dat 69% geen informatie over symptomen passend bij VTE had gekregen (Potere, 2022).

Besluitvorming over tromboseprofylaxe dient expliciet gedeeld te worden met de patiënt. Er dient aangemerkt te worden dat er geen bewijs is dat tromboseprofylaxe tot verbetering van overleving leidt. Bij de counseling dient besproken te worden: het effect van tromboseprofylaxe op net clinical benefit, VTE en (majeure) bloedingen. Daarnaast dient de toedieningsvorm besproken te worden. Tromboseprofylaxe kan aangeboden worden middels LMWH (dagelijkse subcutane injecties) of DOACs (tabletten rivaroxaban 10 mg eenmaal daags of apixaban 2,5 mg tweemaal daags). Hoewel weinig onderzoek is gedaan naar het effect van subcutane injecties vs orale medicatie op de kwaliteit van leven, neemt de werkgroep aan dat patiënten (bij gelijke effectiviteit en veiligheid) een voorkeur zullen hebben voor orale medicatie, mits orale medicatie mogelijk is.

Kosten (middelenbeslag)

Er is geen kosteneffectiviteitsanalyse gedaan naar tromboseprofylaxe voor poliklinische patiënten met kanker in de Nederlandse setting. In een onderzoek uit Spanje werd geschat dat tromboseprofylaxe met apixaban leidde tot een daling van de kosten met €64,- en een klinisch niet significante toename van 0.008 quality adjusted life years (QALY's) op de korte termijn (zes maanden, Muñoz, 2023). Tromboseprofylaxe middels rivaroxaban was geassocieerd met een stijging van de kosten met €121,- en een klinisch niet significante toename van 0.008 QALY's. Een Canadees onderzoek schatte dat tromboseprofylaxe middels apixaban geassocieerd is met een daling van de kosten met 257 CAD en een toename van 0.001 QALY's op de korte termijn (zes maanden) en een daling van 6.973 CAD en toename van 0.083 QALY's op de lange termijn (Kimpton, 2021). Tot slot toonde onderzoek uit de Verenigde Staten aan dat tromboseprofylaxe met rivaroxaban of apixaban leidde tot een toename in kosten van \$1.445 en toename van 0.12 QALY's op de korte termijn (zes maanden) (Li, 2020)). Op basis van deze onderzoeken lijkt, voor de Nederlandse praktijk, tromboseprofylaxe middels apixaban en rivaroxaban niet tot onaanvaardbare zorgkosten te leiden, en waarschijnlijk een geringe toename in QALY's. Wat niet is meegewogen in de kosteneffectiviteitsanalyses, zijn de kosten die gepaard gaan met de eventuele counseling van hoog-risico patiënten m.b.t. tromboseprofylaxe. De kosten van LMWH en DOACs in profylactische dosering zijn ten tijde van het opstellen van de richtlijn ongeveer gelijk, afhankelijk van het gekozen preparaat, waardoor er vanuit kostenperspectief geen duidelijke voorkeur is.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het bespreken van het risico op VTE en klachten passend bij VTE zou bij voorkeur onderdeel van het informatiegesprek met patiënten die starten met systemische kankerbehandeling moeten zijn. De praktijk leert echter dat het merendeel van de Nederlandse kankerbehandelaren het risico op VTE nooit of soms bespreken, en dat slechts een klein aantal de Khorana score kent en ook daadwerkelijk gebruikt (Kapteijn, 2022). Hieruit kan afgeleid worden dat counseling over tromboseprofylaxe momenteel zelden wordt aangeboden aan patiënten met kanker in Nederland. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn dat (i) patiënten al veel informatie krijgen over de prognose, behandeling en andere complicaties, (ii) er niet voldoende tijd is voor het bespreken van het risico op VTE en counseling over tromboseprofylaxe, (iii) VTE niet beschouwd wordt als een relevante complicatie of (iv) dat kankerbehandelaren niet op de hoogte zijn van de literatuur over tromboseprofylaxe.

De resultaten uit de beschikbare gerandomiseerde onderzoeken suggereren dat er een mogelijk voordeel is van tromboseprofylaxe met beperkte belasting voor de patiënt (orale behandeling). Daarom is de werkgroep van mening dat tromboseprofylaxe overwogen dient te worden bij hoog-VTE-risico patiënten zonder risicofactoren voor bloedingen die starten met systemische behandeling, bijvoorbeeld patiënten met een hoog-risico tumor, zoals maag- of pancreascarcinoom, of (andere) patiënten met een Khorana score van twee punten of hoger. Daarnaast dienen patiënten geïnformeerd te worden over de klachten en symptomen die kunnen duiden op een DVT of longembolie en, indien gekozen wordt voor tromboseprofylaxe, de klachten en symptomen die kunnen duiden op een bloeding. Deze informatievoorziening kan onderdeel zijn van het algemene informatiegesprek dat reeds voorafgaand aan het starten van een nieuwe behandeling wordt gevoerd. Tromboseprofylaxe dient doorgaans gestaakt te worden bij het optreden van ernstige bloedingen en bij het staken van de kankerbehandeling. Ook in andere situaties kan besloten worden dat het voordeel van tromboseprofylaxe niet meer opweegt tegen het risico op bloedingen, bijvoorbeeld bij het ontstaan van ernstige nierinsufficiëntie of trombopenie.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat er op basis van lage bewijskracht een voordeel zou kunnen zijn van tromboseprofylaxe met een DOAC bij poliklinische patiënten met een solide maligniteit of maligne lymfoom die starten met systemische behandeling (o.a. chemotherapie, immuuntherapie of orale kankerbehandeling zoals tyrosine kinase remmers) en een hoog risico hebben op VTE en geen risicofactoren voor een bloeding. Dit voordeel bestaat uit een klinisch relevant lager risico op het gecombineerd eindpunt van VTE, ernstige bloedingen en mortaliteit. Dit eindpunt wordt gedreven door een klinisch relevant lager risico op VTE ten koste van een gering verhoogd risico op ernstige bloedingen, zonder een effect op mortaliteit. Het risico op VTE kan ingeschat worden met de Khorana score, waarbij patiënten met twee of meer punten geclassificeerd worden als 'hoog risico'. Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen dienen geen tromboseprofylaxe te krijgen, zoals patiënten met (verwachte) diepe trombopenie, een eerdere klinisch relevante bloeding, moeilijk te behandelen ernstige hypertensie, hersenmetastasen of primaire hersentumor of een eGFR <30 mL/min/1.73 m². De werkgroep geeft de voorkeur aan een DOAC (tabletten rivaroxaban 10 mg eenmaal daags of apixaban 2,5 mg tweemaal daags) boven LMWH op basis van de aanvaardbaarheid voor patiënten (orale vs. subcutane toediening) bij gelijke kosten. Indien orale toediening niet mogelijk is of er contra-indicaties zijn voor een DOAC of belangrijke interacties met andere medicatie, kan LMWH als alternatief

gegeven worden, hoewel het effect van LMWH op het net clinical benefit zeer onzeker is. De werkgroep schat in dat de kosteneffectiviteit van tromboseprofylaxe met een DOAC voor de Nederlandse maatschappij acceptabel is o.b.v. extrapolatie van buitenlandse kosteneffectiviteitsanalyses. Ondanks dat de onderzoeken een follow-up duur hadden van maximaal zes maanden, is de werkgroep van mening dat overwogen moet worden de tromboseprofylaxe te continueren gedurende de duur van de systemische kankerbehandeling, aangezien het risico op VTE verhoogd is en blijft tijdens kankerbehandeling. Daarnaast is de werkgroep van mening dat tromboseprofylaxe gestaakt dient te worden als er contra-indicaties optreden (bijvoorbeeld ernstige trombopenie, ernstige nierinsufficiëntie, ernstige hypertensie of ernstige bloedingen). Het besluit omtrent tromboseprofylaxe (zowel start als stop) dient zeer nadrukkelijk genomen te worden samen met de patiënt ('gedeelde besluitvorming'). Daarnaast dienen patiënten voorlichting te krijgen over het verhoogde risico op VTE en klachten passend bij een DVT of longembolie, zodat adequate diagnostiek tijdig ingezet kan worden, en over het risico op bloedingen als gekozen wordt voor tromboseprofylaxe.

Onderbouwing

Achtergrond

Patients with cancer have an 8.5-fold increased risk of venous thromboembolism compared to the general population (Mulder, 2021). The 1-year cumulative incidence varies widely across different tumor types, ranging from 1% in patients with breast or prostate cancer to 10-20% in patients with gastric or pancreatic cancer. Cancer-associated thrombosis can lead to morbidity, decreased quality of life, interruption or delays in cancer treatment, and mortality, and is associated with increased healthcare costs. Ambulatory patients with cancer currently do not receive routine pharmacological thromboprophylaxis, but prevention of venous thromboembolism may prevent morbidity and mortality, particularly in high-risk patients. The term ambulatory is used for patients for whom care is usually organized and provided at the outpatient clinic, excluding those admitted to the hospital because of surgery or a medical illness, for whom the risk-benefit ratio of thromboprophylaxis is different. The current guideline does also not discuss prevention of catheter-associated thrombosis in patients with a central venous catheter, but focuses on thromboprophylaxis for prevention of any form of venous thromboembolism in a broad oncology population. Finally, recommendations do not pertain to patients with multiple myeloma, since these patients are already routinely treated with either aspirin or anticoagulation during cancer treatment based on hematological guidelines.

Conclusies / Summary of Findings

All outcome measures – fondaparinux

No GRADE	None of the included studies used fondaparinux as thromboprophylaxis in patients with malignancy receiving chemotherapy. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of thromboprophylaxis with fondaparinux on all outcome measures in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy. <i>Sources: none</i>

Net clinical benefit

DOAC

Low GRADE	In adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy and an intermediate to high risk Khorana-score and no risk factors for bleeding, thromboprophylaxis with DOACs may result in a net clinical benefit which is clinically relevant, compared to placebo. <i>Sources: Carrier, 2019 and Khorana, 2019</i>

LMWH

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with LMWH on the outcome net clinical benefit when compared with placebo or standard of care in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy. <i>Sources: Agnelli, 2009 and Sideras, 2006</i>

MortalityDOAC

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with DOACs on the outcome mortality when compared with placebo in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy and an intermediate to high risk Khorana-score. <i>Sources: Carrier, 2019 and Khorana, 2019</i>

LMWH

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with LMWHs on the outcome mortality when compared with placebo or standard of care in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy. <i>Sources: Agnelli, 2009; Alexander, 2023; Altinbas, 2004; Kakkar, 2004; Macbeth, 2016; Perry, 2010 and Sideras, 2006</i>

Venous thromboembolismDOAC

Low GRADE	In adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy and an intermediate to high risk Khorana-score and no risk factors for bleeding, thromboprophylaxis with DOACs may result in a reduction in number of patients with a VTE, compared to placebo. <i>Sources: Carrier, 2019 and Khorana, 2019</i>

LMWH

Low GRADE	In adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy, thromboprophylaxis with LMWHs may result in a reduction in number of patients with a VTE, compared to placebo or standard of care. <i>Sources: Agnelli, 2009; Alexander, 2023; Altinbas, 2004; Kakkar, 2004; Macbeth, 2016; Perry, 2010 and Sideras, 2006</i>

Major bleedingDOAC

Low GRADE	In adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy and an intermediate to high risk Khorana-score and no risk factors for bleeding, thromboprophylaxis with DOACs may result in little to no difference in number of patients with a major bleeding, compared to placebo. <i>Sources: Carrier, 2019 and Khorana, 2019</i>

LMWH

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with LMWHs on the outcome major bleeding when compared with placebo or standard of care in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy. <i>Sources: Alexander, 2023; Agnelli, 2009; Kakkar, 2004; Macbeth, 2016; Perry, 2010 and Sideras, 2006</i>

*Clinically relevant non-major bleeding (CRNMB)*DOAC

Low GRADE	In adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy and an intermediate to high risk Khorana-score and no risk factors for bleeding, thromboprophylaxis with DOACs may result in little to no difference in number of patients with a CRNMB, compared to placebo. <i>Source: Carrier, 2019 and Khorana, 2019</i>

LMWH

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with LMWHs on the outcome CRNMB when compared with standard of care in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy and a high risk on thrombosis. <i>Source: Alexander, 2023</i>

*Arterial thromboembolism*DOAC

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with DOACs on the outcome ATE when compared with placebo in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy and an intermediate to high risk Khorana-score and no risk factors for bleeding. <i>Source: Carrier, 2019 and Khorana, 2019</i>

LMWH

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with LMWHs on the outcome ATE when compared with standard of care in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy. <i>Source: Agnelli, 2009; Alexander, 2023 and Macbeth, 2016</i>

*Quality of life*DOAC

No GRADE	None of the included studies on the effect of thromboprophylaxis with DOACs in patients with malignancy initiating chemotherapy reported on the outcome measure quality of life. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of thromboprophylaxis with DOACs on the outcome measure quality of life in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy. <i>Sources: none</i>

LMWH

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with LMWHs on the outcome measure quality of life when compared with placebo or standard of care in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy. <i>Sources: Macbeth, 2016 and Sideras, 2006</i>

Discontinuation of oncological treatment/complementary treatments and quality of dying and death

No GRADE	None of the included studies reported on the outcome measures discontinuation of oncological treatment/complementary treatments and quality of dying and death. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of thromboprophylaxis with DOAC or LMWH on the outcome measures discontinuation of oncological treatment/complementary treatments and quality of dying and death in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy. <i>Sources: none</i>

Samenvatting literatuurDescription of studies

Rutjes (2020) performed a systematic review to evaluate the effect of primary thromboprophylaxis in adult ambulatory patients with malignancy initiating chemotherapy. Several databases were searched up to August 2020, including The Cochrane Vascular Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, CINAHL EBSCO, and AMED Ovid. They included studies including ambulatory patients (outpatient) (children and adults) with either solid or hematological cancer at any stage. In total, 32 studies (N=15,678) were included. Of those studies, eight ($\geq$ Phase III) studies* reported data on the effect of thromboprophylaxis with DOAC, LMWH, or fondaparinux in adult patients, compared to placebo or standard of care (no thromboprophylaxis). Quality of the studies was assessed using the Cochrane's risk of bias tool. Table 1 lists more details on the eight studies that were included in our literature analysis. Most studies were (partly) funded by pharmaceutical companies. For the studies of Agnelli (2009) and Khorana (2019), it was reported that the sponsoring party had an active role in writing and/or editing the manuscript and/or in interpreting the data.

In general, the studies included patients who are at (higher) risk of developing thrombosis. Therefore, the included study population will not reflect the full spectrum of the target population, namely patients with a malignancy initiating systemic treatment.

*Reasons for exclusion of studies are described in the table under the tab Methods.

Alexander (2023) performed an open-label RCT (TARGET-TP) to evaluate the effect of thromboprophylaxis with enoxaparin in adult patients with lung or gastrointestinal cancer, receiving anti-cancer therapy with or without radiotherapy/immunotherapy. Based on fibrinogen and D-dimer levels, 200 patients (61%) were classified as being at high risk of venous thromboembolism. These 200 high-risk patients were randomized to receive either enoxaparin (40 mg, subcutaneously, once daily for ≤ 90 days, N=100) or no thromboprophylaxis (control group, N=100). Median age (range) was 67 (30-87) years in the enoxaparin group and 66 (31-85) in the control group. Of the patients in the enoxaparin group, 62 (62%) were male, compared to 55 (55%) in the control group. In the enoxaparin group were 52 (52%) and 5 (5%) patients with respectively metastatic disease and prior thromboembolism, compared to 44 (44%) and 7 (7%) patients in the control group. Primary follow-up was 180 ± 30 days.

Table 1. Details of studies that are included in the literature analysis on the effect of thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer initiating chemotherapy, adapted from Rutjes (2020)

Author, year	Participants (N)	Disease characteristics	Intervention	Comparison	Follow-up (median (IQR))
Agnelli, 2009 (PROTECHT-trial)	I: 779, C: 387	Metastatic or locally advanced lung, gastrointestinal, pancreatic, breast, ovarian, or head and neck cancer	Nadroparin 3800 IU SC, once daily for max. 120 ± 10 days /duration of chemotherapy, median duration: NR	Placebo	I: 111 days (NR), C: 113 (NR) days
Altinbas, 2004	I: 42, C: 42	Small-cell lung carcinoma, ECOG performance <3 and normal haematological, renal, and hepatic function tests	Dalteparin 5000 IU SC, once daily, median (IQR) duration: 18 weeks (NR)	No dalteparin	10 (2-33 (range)) months

Sideras, 2006*	first part: n=50, I: 24, C:26 second part: n=88, I: 44, C: 44	Advanced breast cancer, failed first-line chemotherapy; advanced prostate cancer, failed primary hormonal therapy; advanced lung cancer; or advanced colorectal cancer	Dalteparin 5000 IU SC, for 18 weeks or until disease progression, median duration: NR	First part from dec 1998 to feb 2020 placebo, second part from feb 2020 to June 2021 standard care alone	NR, 18 months was planned
Kakkar, 2004 (FAMOUS-trial)	I: 196, C: 189	Advanced stage III/IV cancer of the breast, lung, gastrointestinal tract, pancreas, liver, genitourinary tract, ovary, or uterus.	Dalteparin 5000 IU SC, once daily for 1 year or until death, median duration: NR	Placebo	I: 10 (NR) months, C: 9 (NR) months
Perry, 2010 (PRODIGE trial)	I: 98, C: 88	Grade 3 or grade 4 Glioma	Dalteparin 5000 IU SC, once daily, median (IQR) duration: 183 (NR) days.	Placebo Median (IQR) duration: 157 (NR) days	NR, 12 months was planned
Macbeth, 2016 (FRAGMATIC-trial)	I: 102, C: 1101	Primary bronchial carcinoma of any stage and histology	Dalteparin 5000 IU SC, once daily for 24 weeks (median duration: NR, reported was that 180 (18.4%) patients received full number of syringes)	Standard care	23.1 (3.6-31.2) months

Khorana, 2019 (CASSINI-trial)	I: 436, C: 421	High-risk ambulatory patients with solid cancer or lymphoma who had a Khorana score of ≥ 2 , had a plan to start a new systemic regimen within 1 week before or after initiating the trial regimen and had no DVT on baseline screening ultrasonography.	Rivaroxaban 10 mg, once daily up to 180 days, mean (range) duration: 4.3 (NR) months	Placebo	NR
Carrier, 2019 (AVERT- trial)	I: 291, C: 283	Patients with a newly diagnosed cancer site or progression of the malignant disease after complete or partial remission who were initiating a new course of chemotherapy with a minimum intent of 3 months' therapy and who had a Khorana score of ≥ 2 .	Apixaban 2.5 mg, twice daily for 6 months, median (IQR) duration:157 (78-168) days	Placebo Median (IQR) duration:155 (83-168) days	183 (NR) days

C: control, I: intervention, NR: not reported, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

**The study was modified because of concerns that the low accrual rate was related to the requirements for placebo injections (first phase). The saline placebo injections were eliminated, then, unblinded LMWH was compared with standard clinical care (second phase)*

Results

Net clinical benefit

Net clinical benefit was defined as a composite outcome of non-fatal VTE, non-fatal major bleeding and mortality. We used non-fatal VTE and non-fatal major bleeding in calculating net clinical benefit to prevent double counting of fatal events. In randomized controlled trials evaluating thromboprophylaxis, major bleeding events are usually assessed during the study treatment period, while VTE is assessed during the whole follow-up period. This should have prevented double counting of patients who potentially developed a non-fatal VTE and subsequently developed a non-fatal major bleeding after initiating anticoagulation. Only studies that reported on non-fatal VTE, non-fatal major bleeding, and mortality are included in the analysis on the outcome measure net clinical benefit.

We first describe the results on the outcomes VTE, major bleeding, and mortality separately and thereafter report the results on the outcome measure net clinical benefit.

Venous thromboembolism

Rutjes (2020) defined the outcome VTE as symptomatic and incidental VTE (DVT and PE).

DOACs

Two studies reported on the outcome VTE (Carrier, 2019 and Khorana, 2019). In the trial evaluating apixaban (Carrier, 2019), the outcome was symptomatic or incidentally detected VTE (DVT and PE). In the trial evaluating rivaroxaban (Khorana, 2019), the outcome was symptomatic or incidentally detected VTE (DVT and PE), also including DVT detected by serial screening ultrasonography, which was performed at weeks 8, 16, and 26.

In the apixaban group, 12/288 (4.2%) patients developed VTE compared to 28/275 (10.2%) patients in the placebo group (Carrier, 2019). This corresponds to a risk ratio (RR, 95%CI) of 0.41 (0.21 to 0.79). Risk difference (RD, 95%CI) was -0.06 (-0.10 to -0.02), which was in favour of the apixaban group and was considered clinically relevant. Corresponding NNT is -17 (-10 to -50).

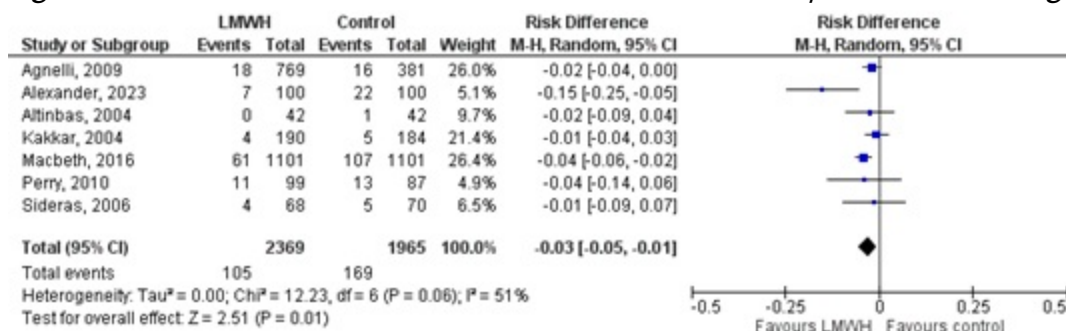
In the rivaroxaban group, 25/420 (6.0%) patients developed VTE compared to 37/421 (8.8%) patients in the placebo group (Khorana, 2019). This corresponds to a RR (95%CI) of 0.68 (0.42 to 1.10). RD (95%CI) was -0.03 (-0.06 to 0.01), which was in favour of the rivaroxaban group and considered to be (borderline) clinically relevant. Corresponding NNT (95%CI) is -33 (-17 to 100).

LMWH

Three studies reported on the outcome VTE (Agnelli, 2009; Alexander, 2023 and Macbeth, 2016). Other studies reported on symptomatic VTE (Altinbas, 2004; Kakkar, 2004; Sideras, 2006 and Perry, 2010). Despite this, results of those seven studies were pooled.

In the LMWH-group 105/2369 (4.4%) patients developed VTE, compared to 169/1965 (8.6%) patients in the control group (Figure 1). This corresponds to a RR (95%CI) of 0.57 (0.45 to 0.72). RD (95%CI) was -0.03 (-0.05 to -0.01), which was in favour of the LMWH-group and considered to be clinically relevant (borderline). Corresponding NNT (95%CI) is -33 (-20 to -100).

Figure 1. The effect of LMWH on the outcome VTE in adult patients with malignancy initiating chemotherapy



Based on Rutjes (2020) and Alexander (2023)

Fondaparinux

None of the included studies used fondaparinux as thromboprophylaxis in patients with malignancy initiating chemotherapy.

Major bleeding

Rutjes (2020) defined the outcome major bleeding as an overt bleeding associated with a decrease in hemoglobin of 2 g/dL or more or leading to a transfusion of two or more units of packed red blood cells or whole blood; bleeding that occurred at a critical site (intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal); or bleeding contributing to death. This definition is identical to the definition of major bleeding as per the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

DOACs

Two studies reported on the outcome major bleeding (Carrier, 2019 and Khorana, 2019). In the apixaban group 10/288 (3.5%) patients had a major bleeding while receiving study drug, compared to 5/275 (1.8%) patients in the placebo group (Carrier, 2019). This corresponds to a RR (95%CI) of 1.91 (0.66 to 5.52). RD (95%CI) was 0.02 (-0.01 to 0.04), which was in favour of the placebo group and not considered to be clinically relevant. Corresponding NNH (95%CI) is 50 (-100 to 25).

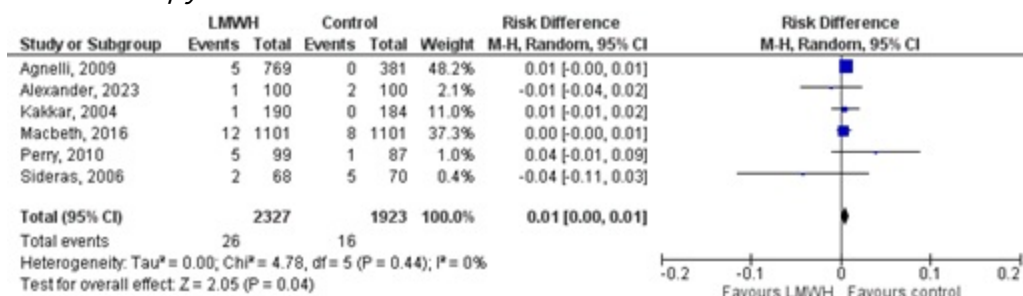
In the rivaroxaban-group 8/405 (2%) patients had a major bleeding while receiving study drug, compared to 4/404 (1%) patients in the placebo group (Khorana, 2019). This corresponds to a RR (95%CI) of 2.00 (0.61 to 6.57). RD (95%CI) was 0.01 (-0.01 to 0.03), which was in favour of the placebo group and not considered to be clinically relevant. Corresponding NNH (95%CI) is 100 (-100 to 33).

LMWH

Six studies reported on the outcome major bleeding (Alexander, 2023; Agnelli, 2009; Kakkar, 2004; Macbeth, 2016; Perry, 2010 and Sideras, 2006).

In the LMWH-group 26/2327 (1.1%) patients had a major bleeding while receiving study drug, compared to 16/1923 (0.8%) patients in the control group (Figure 2). This corresponds to a RR (95%CI) of 1.35 (0.67 to 2.70). RD (95%CI) was 0.01 (0.00 to 0.01), which was in favour of the control group and not considered to be clinically relevant. Corresponding NNH (95%CI) is 100 (0 to 100).

Figure 2. The effect of LMWH on the outcome major bleeding in adult patients with malignancy initiating chemotherapy



Based on Rutjes (2020) and Alexander

(2023)

Fondaparinux

None of the included studies used fondaparinux as thromboprophylaxis treatment in patients with malignancy initiating chemotherapy.

Mortality

Rutjes (2020) defined the outcome mortality as one year overall mortality and therefore we derived the data on all-cause mortality from the individual studies. Macbeth (2016), Carrier (2019) and Khorana (2019) defined mortality as all-cause mortality within the study period.

DOACs

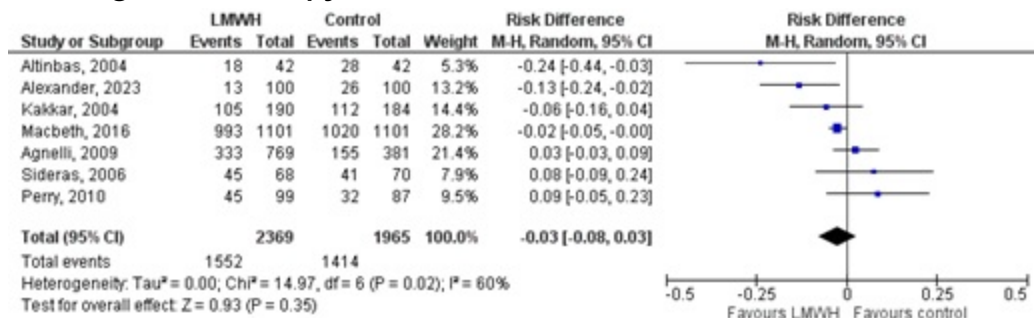
Two studies reported on the outcome mortality (Carrier, 2019 and Khorana, 2019). In the apixaban group 35/288 (12.2%) patients died, compared to 27/275 (9.8%) patients in the placebo group (Carrier, 2019). This corresponds to a RR (95%CI) of 1.24 (0.77 to 1.99). RD (95%CI) was 0.02 (-0.03 to 0.07), which was in favour of the placebo group and not considered to be clinically relevant. Corresponding NNT (95%CI) is 50 (-33.3 to 14.3).

In the rivaroxaban group 84/420 (20%) patients died, compared to 100/421 (23.8%) patients in the placebo group (Khorana, 2019). This corresponds to a RR (95%CI) of 0.84 (0.65 to 1.09). RD (95%CI) was -0.04 (-0.09 to 0.02), which was in favour of the rivaroxaban group and not considered to be clinically relevant. Corresponding NNT (95%CI) is -25 (-11 to 50).

LMWH

Seven studies reported on the outcome mortality (Agnelli, 2009; Alexander, 2023; Altinbas, 2004; Kakkar, 2004; Macbeth, 2016; Perry, 2010 and Sideras, 2006). In the LMWH-group 1552/2369 (65.5%) patients died compared to 1414/1965 (72.0%) patients in the control group (Figure 3). This corresponds to a RR (95%CI) of 0.97 (0.87 to 1.08). RD (95%CI) was -0.03 (-0.08 to 0.03), which was in favour of the LMWH-group and considered to be (borderline) clinically relevant. Corresponding NNT (95%CI) was -33 (-12.5 to 33).

Figure 3. The effect of LMWH on the outcome all-cause mortality in adult patients with malignancy initiating chemotherapy



Based on Rutjes (2020) and Alexander (2023)

Fondaparinux

None of the included studies used fondaparinux as thromboprophylaxis in patients with malignancy initiating chemotherapy.

Net clinical benefit

DOACs

Carrier (2019) and Khorana (2019) reported on the outcomes non-fatal VTE, non-fatal major bleeding and all-cause mortality, from which the net clinical benefit could be calculated. Results are described in Table 2. Net clinical benefit calculated using results of Khorana (2019) was considered clinically relevant, which was not the case for net clinical benefit calculated based on Carrier (2019).

LMWH

Agnelli (2009) and Sideras (2006) reported on the outcomes non-fatal VTE, non-fatal major bleeding and one-year mortality, from which the net clinical benefit could be calculated. Results are described in Table 2. The calculated net clinical benefit was not considered to be clinically relevant.

Table 2. Net clinical benefit of thromboprophylaxis in adult patients with malignancy initiating chemotherapy (Agnelli, 2009; Sideras, 2006; Carrier, 2019 and Khorana, 2019)

	Non-fatal VTE (n/N)	Non-fatal major bleeding (n/N)	Mortality (n/N)	Net clinical benefit (n/N)
LMWH				
Agnelli (2009)	I: 18/769 C: 16/381	I: 4/769 C: 0/381	I: 333/769 C: 155/381	RD (95%CI): 0.01 (-0.05 to 0.07)
Sideras (2006)	I: 4/68 C: 5/70	I: 1/68 C: 4/70	I: 45/68 C: 41/70	RD (95%CI): 0.02 (-0.13 to 0.17)
DOAC				
Carrier (2019)	I: 12/288 C: 28/275	I: 10/288 C: 5/275	I: 35/288 C: 27/275	RD (95%CI): -0.02 (-0.09 to 0.05)
Khorana (2019)	I: 24/420 C: 34/421	I: 7/405 C: 4/404	I: 84/420 C: 100/421	RD (95%CI): -0.05 (-0.12 to 0.01)

DOAC: direct oral anticoagulants; LMWH: low molecular weight heparin, RD: Risk Difference, VTE: venous thromboembolism, I: intervention, C: comparison, CI: confidence interval

Clinically relevant non-major bleeding

Rutjes (2020) reported on the outcome clinically relevant bleeding, which was defined as major and clinically relevant non-major bleeding. Therefore, data on CRNMB is derived from the individual studies.

DOACs

Two studies reported on the outcome CRNMB, which was defined according to ISTH criteria as bleeding not meeting the definition of major bleeding, but leading to an intervention, hospitalization, increased level of

care, or face to face evaluation (Carrier, 2019 and Khorana, 2019). In the apixaban group 21/288 (7.3%) patients developed CRNMB while receiving study drug, compared to 15/275 (5.5%) patients in the placebo group (Carrier, 2019). This corresponds to a hazard ratio (HR, 95%CI) 1.28 (0.89 to 1.84). RD (95%CI) was 0.02 (-0.02 to 0.06), which was in favour of the placebo group and not considered to be clinically relevant. Corresponding NNH (95%CI) is 50 (-50 to 17).

In the rivaroxaban-group 11/405 (2.7%) patients developed CRNMB while receiving study drug, compared to 8/404 (2%) patients in the placebo group (Khorana, 2019). This corresponds to a hazard ratio (HR, 95%CI) 1.34 (0.54 to 3.32). RD (95%CI) was 0.01 (-0.01 to 0.03), which was in favour of the placebo group and not considered to be clinically relevant. Corresponding NNH (95%CI) is 100 (-100 to 33).

LMWH

One study reported on the outcome CRNMB, which was defined as bleeding not meeting criteria for major bleeding but that would be considered relevant and not trivial by a patient (Alexander, 2023). In the LMWH-group, 16/100 (16%) patients developed CRNMB while receiving study drug, compared to 9/100 (9%) patients in the control group. Adjusted HR (95%CI) was 2.63 (0.23 to 29.71). RD (95%CI) was 0.07 (-0.02 to 0.16), which was in favour of the control group and considered to be clinically relevant. Corresponding NNH (95%CI) was 14 (-50 to 6).

Fondaparinux

None of the included studies used fondaparinux as thromboprophylaxis in patients with malignancy initiating chemotherapy.

Arterial thromboembolism

Rutjes (2020) reported on the outcome ATE, which was defined as symptomatic ATE. However, for the study of Carrier (2019) data on ATE were not available in Rutjes (2020). The working group knew the systematic review and meta-analysis of Xu (2023) in which this data was reported. Therefore, for the study of Carrier (2019) data on the outcome ATE are deduced from Xu (2023). Xu (2023) did not have complementary data on the outcome ATE for the comparisons on LMWH.

DOACs

Two studies reported on the outcome ATE (Carrier, 2019 and Khorana, 2019).

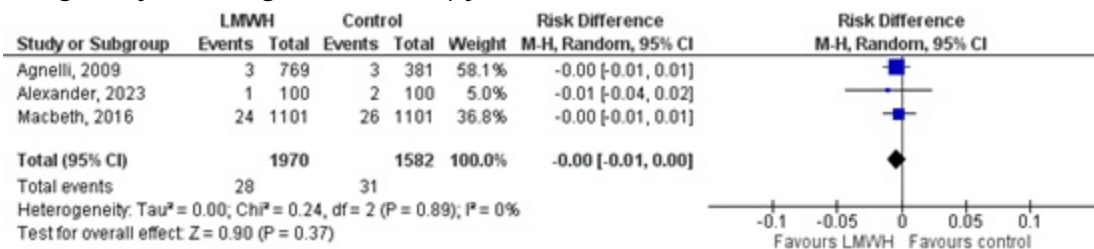
In the apixaban group 1/288 (0.3%) patients developed ATE, compared to 0/275 (0%) patients in the placebo group. This corresponds to a RR (95%CI) of 2.87 (0.12 to 70.03). RD (95%CI) was 0.00 (-0.01 to 0.01), which was in favour of the placebo group and not considered to be clinically relevant. Corresponding NNT (95%CI) was 0 (-100 to 100).

In the rivaroxaban-group 4/420 (1%) patients developed ATE, compared to 7/421 (1.7%) patients in the placebo group. This corresponds to a RR (95%CI) of 0.57 (0.17 to 1.94). RD (95%CI) was -0.01 (-0.02 to 0.01), which was in favour of the rivaroxaban group and not considered to be clinically relevant. Corresponding NNT (95%CI) was -100 (-50 to 100).

LMWH

Three studies reported on the outcome ATE, which was not further specified in Rutjes (2020) (Agnelli, 2009; Alexander, 2023 and Macbeth, 2016). In the LMWH-group, 28/1970 (1.4%) patients developed ATE, compared to 31/1582 (2.0%) patients in the control group (Figure 4). This corresponds to a RR (95%CI) of 0.84 (0.51 to 1.40). RD (95%CI) was -0.00 (-0.01 to 0.00), which was in favour of the LMWH-group and not considered to be clinically relevant. Corresponding NNT (95%CI) was 0 (-100 to 0).

Figure 4. The effect of LMWH on the outcome arterial thromboembolic events in adult patients with malignancy initiating chemotherapy



Based on Rutjes (2020) and Alexander (2023)

Fondaparinux

None of the included studies used fondaparinux as thromboprophylaxis in patients with malignancy initiating chemotherapy.

Quality of life

DOACs

None of the included studies on the effect of thromboprophylaxis with DOACs in patients with malignancy initiating chemotherapy reported on the outcome QoL.

LMWH

Two studies reported on the outcome QoL (Macbeth, 2016 and Sideras, 2006). Sideras (2006) measured QoL using the single-item tool Uniscale and a 5-item series of self-assessment measures supplemented by a 13-item symptom distress scale. In the LMWH-group, 37/68 (54.4%) patients had a decrease of ≥ 10 points on the 100-point scale Uniscale, compared to 36/70 (51.4%) patients in the control group. This corresponds to a RR (95%CI) of 1.06 (0.77 to 1.45), which was in favour of the control group. This difference was not considered clinically relevant.

Macbeth (2016) used the Hospital Anxiety and Depression Score and the EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) to assess QoL. At six months follow-up, the mean EQ-5D score ($\pm$ SD) was 69.95 ± 26.65 in the LMWH-group ($N=486$), compared to 69.84 ± 24.89 in the control group ($N=454$). This corresponds to a mean difference (95%CI) of 0.11 (-3.18 to 3.40), which was in favour of the LMWH-group. This difference was not considered clinically relevant.

At 12 months follow-up, the mean EQ-5D score ($\pm$ SD) was 68.08 ± 25.92 in the LMWH-group ($N=221$), compared to 68.42 ± 26.95 in the control group ($N=224$). This corresponds to a mean difference (95%CI) of -0.34 (-5.25 to 4.57), which is in favour of the control group. This difference was not considered clinically relevant.

Fondaparinux

None of the included studies used fondaparinux as thromboprophylaxis in patients with malignancy initiating chemotherapy.

Discontinuation of oncological treatment/complementary treatments and quality of dying and death

None of the included studies reported on the outcome measures discontinuation of oncological treatment/complementary treatments and quality of dying and death.

Level of evidence of the literature*Fondaparinux*

None of the included studies used fondaparinux as thromboprophylaxis in patients with malignancy initiating chemotherapy. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of thromboprophylaxis with fondaparinux on all outcome measures in adult ambulatory patients with malignancy, initiating chemotherapy compared with placebo or no thromboprophylaxis.

General remarks on industry sponsorship

Most studies were (partly) funded by pharmaceutical companies. For the studies of Agnelli (2009) and Khorana (2019) it was reported that the sponsoring party had an active role (e.g. interpretation of the data, writing and/or editing the manuscript). However, the level of evidence was not further downgraded because it is unlikely to have had an influence on the results because of the a priori defined outcomes, double blind design, and adjudication of outcome events.

Net clinical benefit*DOACs*

Evidence regarding the outcome measure net clinical benefit comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to low. There was risk of bias (attrition bias, sampling bias, serial screening for DVT; downgraded one level). Furthermore, the 95%CI of the effect estimate crossed one of the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded one level).

LMWH

Evidence regarding the outcome measure net clinical benefit comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low. There was risk of bias (open label trial, attrition bias, selection bias; downgraded one level). Furthermore, the 95%CI of the effect estimate crossed the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded two levels).

Venous thromboembolism*DOACs*

Evidence regarding the outcome VTE comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to low. There was risk of bias (attrition bias, sampling bias, serial screening on DVT; downgraded one level). Furthermore, the 95%CI of the effect estimate crossed one of the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded one level).

LMWH

Evidence regarding the outcome VTE comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to low. There was risk of bias (e.g. attrition bias and open-label trials, downgraded one level). Furthermore, the 95%CI of the effect estimate crossed one of the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded one level).

Major bleeding

DOACs

Evidence regarding the outcome major bleeding comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to low. There was risk of bias (attrition bias, sampling bias; downgraded one level). Furthermore, the 95%CI of the effect estimate crossed one of the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded one level).

LMWH

Evidence regarding the outcome major bleeding comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias (attrition bias, open label trials, downgraded one level). The results were inconsistent (inconsistency, downgraded one level) and the number of events was low (imprecision, downgraded one level).

Mortality

DOACs

Evidence regarding the outcome mortality comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low. There was risk of bias (attrition bias, sampling bias; downgraded one level). Furthermore, the 95%CI of the effect estimate crossed the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded two levels).

LMWH

Evidence regarding the outcome mortality comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low. There was risk of bias (e.g. attrition bias, downgraded one level). Results were inconsistent (inconsistency, downgraded one level) and 95%CI of the effect estimate crossed the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded one level). It was decided to downgrade one level for imprecision, due to the fact that part of the imprecision might be attributable to the inconsistent results.

Clinically relevant non-major bleeding

DOACs

Evidence regarding the outcome mortality comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to low. There was risk of bias (attrition bias, sampling bias; downgraded one level). Furthermore, the number of events was low (imprecision, downgraded one level).

LMWH

Evidence regarding the outcome CRNMB comes from a RCT and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low. There was risk of bias (unclear follow-up and open

label trial, downgraded one level). Furthermore, the 95%CI of the effect estimate crossed one of the thresholds for clinical relevance and the number of events was low (imprecision, downgraded two levels).

Arterial thromboembolism

DOACs

Evidence regarding the outcome ATE comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low. There was risk of bias (attrition bias, sampling bias; downgraded one level). Furthermore, the number of events was very low (serious imprecision, downgraded two levels).

LMWH

Evidence regarding the outcome ATE comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low. There was risk of bias (e.g. attrition bias, open label trials, downgraded one level). Furthermore, the number of events was very low (imprecision, downgraded two levels).

Quality of life

DOACs

None of the included studies on the effect of thromboprophylaxis with DOACs in patients with malignancy receiving chemotherapy reported on the outcome measure quality of life. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of thromboprophylaxis with DOACs on the outcome measure quality of life in adult ambulatory patients with malignancy, receiving chemotherapy.

LMWH

Evidence regarding the outcome measure QoL comes from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low. There was risk of bias (e.g. open label trials, downgraded two levels). Furthermore the 95%CI of the effect estimate crossed the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded two levels).

Discontinuation of oncological treatment/complementary treatments and quality of dying and death in the palliative care setting

None of the included studies reported on the outcome measures discontinuation of oncological treatment/complementary treatments and quality of dying and death. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of thromboprophylaxis with DOAC, LMWH, or fondaparinux on the outcome measures discontinuation of oncological treatment/complementary treatments and quality of dying and death in adult ambulatory patients with malignancy, initiating chemotherapy compared to placebo or no thromboprophylaxis.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: what are the (un)desirable effects of thromboprophylaxis with Direct Oral Anticoagulants (DOAC), Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) or fondaparinux in adult ambulatory patients with malignancy* in whom systemic anticancer treatment was initiated, compared to placebo or standard of care?

P (Patients):	Adult ambulatory patients with malignancy* initiating systemic anticancer treatment
I (Intervention):	Thromboprophylaxis (DOAC, LMWH, or fondaparinux)
C (Comparison):	Placebo, standard of care
O (Outcomes):	Net clinical benefit, venous thromboembolism, major bleeding, mortality, clinically relevant non-major bleeding (CRNMB), arterial thromboembolism (ATE), quality of life, discontinuation of oncological treatment/complementary treatments, quality of dying and death

*Excluding patients with multiple myeloma, since these patients are already routinely treated with either aspirin or anticoagulation during cancer treatment based on hematological guidelines.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered net clinical benefit and mortality as critical outcome measures for decision making; any thromboembolism and CRNMB, quality of life, discontinuation of oncological treatment/complementary treatments, and quality of dying and death as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcomes as follows:

- VTE: incidental or symptomatic deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE)
- Net clinical benefit: composite of non-fatal VTE, non-fatal major bleeding and mortality
- Major bleeding: fatal bleeding, and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin levels of 1.24 mmol/L (20 g/L or greater) or more, or leading to a transfusion of 2 U or more of whole blood or red cells, as defined by International Society on Thrombosis and Haemostasis;

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following as a minimal clinically (patient) important difference:

- Net clinical benefit, VTE, major bleeding, mortality, CRNMB, ATE: risk difference of 3%*
- For all other outcome measures, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used as a threshold for clinically relevant differences: a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$), and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes.

**Based on the differences applied in the guidelines on thromboprophylaxis in patients with COVID-19. This working group derived the minimal clinically (patient) important differences from the ACCP (2012).*

Search and select (Methods)

First search

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms

until July 4th, 2023. The systematic literature search resulted in 104 hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic reviews of) $\geq$ Phase III RCTs which compared the efficacy of thromboprophylaxis (DOAC, LMWH, fondaparinux) with placebo or no thromboprophylaxis in adult ambulatory patients with malignancy, initiating systemic anticancer treatment. 22 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 21 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included (Cochrane Review of Rutjes, 2020).

Second search

An additional search was performed to complement the evidence in the Cochrane Review of Rutjes (2020). It was decided to omit the term 'ambulatory', in order to be sure that all relevant studies were found. The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 12th, 2023. The systematic literature search resulted in 819 hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic reviews of) $\geq$ Phase III RCTs which compared the efficacy of thromboprophylaxis (DOAC, LMWH, fondaparinux) with placebo or no thromboprophylaxis in adult patients with malignancy, initiating systemic anticancer treatment. One study was initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, this study was included (Alexander, 2023).

The detailed search strategies are shown under the tab Methods.

Results

Two studies were included in the analysis of the literature (Rutjes, 2020 and Alexander, 2023). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-10-2025

Beoordeeld op geldigheid : 23-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, Barni S, Labianca R, Buzzi F, Scambia G, Passalacqua R, Ricci S, Gasparini G, Lorusso V, Bonizzoni E, Tonato M; PROTECHT Investigators. 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. *Lancet Oncol.* 2009 Oct;10(10):943-9. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3. Epub 2009 Aug 31. PMID: 19726226.

Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, Cetin M, Soyuer S. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2004 Aug;2(8):1266-71. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00871.x. PMID: 15304029.

Bosch FTM, Mulder FI, Kamphuisen PW, Middeldorp S, Bossuyt PM, Büller HR, van Es N. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2020 Oct 27;4(20):5215-5225. Doi: 10.1182/bloodadvances.2020003115. PMID: 33104795; PMCID: PMC7594395.

Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, Kuruvilla P, Hill D, Spadafora S, Marquis K, Trinkaus M, Tomiak A, Lee AYY, Gross PL, Lazo-Langner A, El-Maraghi R, Goss G, Le Gal G, Stewart D, Ramsay T, Rodger M,

- Witham D, Wells PS; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):711-719. doi: 10.1056/NEJMoa1814468. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30511879.
- Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1944-8. doi: 10.1200/JCO.2004.10.002. PMID: 15143088.
- Kaptein FHJ, Guman NAM, van Es N, Kamphuisen PW, Klok FA, Mairuhu ATA, Huisman MV. Treatment and prevention of cancer-associated thrombosis in the Netherlands: A national survey. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Jan 24;7(1):100057. Doi: 10.1016/j.rpth.2023.100057. PMID: 36846646; PMCID: PMC9943872.
- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, Streiff MB, Garcia DA, Liebman HA, Belani CP, O'Reilly EM, Patel JN, Yimer HA, Wildgoose P, Burton P, Vijapurkar U, Kaul S, Eikelboom J, McBane R, Bauer KA, Kuderer NM, Lyman GH; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630. PMID: 30786186.
- Kimpton M, Kumar S, Wells PS, Coyle D, Carrier M, Thavorn K. Cost-utility analysis of apixaban compared with usual care for primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *CMAJ*. 2021 Oct 12;193(40):E1551-E1560. Doi: 10.1503/cmaj.210523. PMID: 35040802; PMCID: PMC8568073.
- Ladha D, Mallick R, Wang TF, Caiano L, Wells PS, Carrier M. Efficacy and safety of apixaban for primary prevention in gastrointestinal cancers: A post-hoc analysis of the AVERT trial. *Thromb Res*. 2021 Jun;202:151-154. doi: 10.1016/j.thromres.2021.03.013. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33857789.
- Li A, Carlson JJ, Kuderer NM, Schaefer JK, Li S, Garcia DA, Khorana AA, Carrier M, Lyman GH. Cost-effectiveness analysis of low-dose direct oral anticoagulant (DOAC) for the prevention of cancer-associated thrombosis in the United States. *Cancer*. 2020 Apr 15;126(8):1736-1748. Doi: 10.1002/cncr.32724. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31999844.
- Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021 Feb 23;5(4):927-974. Doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442. Erratum in: *Blood Adv*. 2021 Apr 13;5(7):1953. PMID: 33570602; PMCID: PMC7903232.
- Macbeth F, Noble S, Evans J, Ahmed S, Cohen D, Hood K, Knoyle D, Linnane S, Longo M, Moore B, Woll PJ, Appel W, Dickson J, Ferry D, Brammer C, Griffiths G. Randomized Phase III Trial of Standard Therapy Plus Low Molecular Weight Heparin in Patients With Lung Cancer: FRAGMENT Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):488-94. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0268. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26700124.
- Mones JV, Streiff MB, Khorana AA, Bendheim GA, Damaraju CV, Wildgoose P, Burton P, Riess H, Soff GA. Rivaroxaban thromboprophylaxis for gastric/gastroesophageal junction tumors versus other tumors: A post hoc analysis of the randomized CASSINI trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Jul 20;5(5):e12549. doi: 10.1002/rth2.12549. PMID: 34308096; PMCID: PMC8292144.
- Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, Ay C, Büller HR, Sørensen HT. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021 Apr 8;137(14):1959-1969. doi: 10.1182/blood.2020007338. PMID: 33171494.
- Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, Smit K, Büller HR, van Es N; CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019 Jun;104(6):1277-1287. doi: 10.3324/haematol.2018.209114. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30606788; PMCID: PMC6545838.
- Muñoz AJ, Ortega L, Gutiérrez A, Gallardo E, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C, Morón B, García-Alfonso P, Soria JM. Cost-effectiveness of apixaban and rivaroxaban in thromboprophylaxis of cancer patients treated with chemotherapy in Spain. *J Med Econ*. 2023 Jan-Dec;26(1):1145-1154. doi: 10.1080/13696998.2023.2248839. Epub 2023 Aug 21. PMID: 37602646.
- Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, Malkin MG, Sawaya R, Baker R, Falanga A, Parpia S, Finch T, Levine MN. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost*. 2010 Sep;8(9):1959-65. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03973.x. PMID: 20598077.
- Potere N, Barco S, Mahé I, Cesarman-Maus G, Angchaisuksiri P, Leader A, Okoye HC, Olayemi E, Ay C, Carrier M, Connors JM, Farmakis IT, Fumagalli RM, Jing ZC, Lee LH, McIntock C, Ni Ainle F, Giannakoulas G, Goto S, Guillermo Esposito MC,

Jara-Palomares L, Szlaszynska M, Tan CW, Van Es N, Wang TF, Hunt BJ, Di Nisio M. Awareness of venous thromboembolism among patients with cancer: Preliminary findings from a global initiative for World Thrombosis Day. *J Thromb Haemost.* 2022 Dec;20(12):2964-2971. doi: 10.1111/jth.15902. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36201366; PMCID: PMC9828201.

Rutjes AW, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 18;12(12):CD008500. doi: 10.1002/14651858.CD008500.pub5. PMID: 33337539; PMCID: PMC8829903.

Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Noble S, Macbeth F, Griffiths G, Garcia D, Lyman GH, Di Nisio M, Iorio A, Mbuagbaw L, Neumann I, van Es N, Brouwers M, Guyatt G, Streiff MB, Marcucci M, Baldeh T, Florez ID, Alma OG, Solh Z, Bossuyt PM, Kahale LA, Ageno W, Bozas G, Büller HR, Lebeau B, Lecumberri R, Loprinzi C, McBane R, Sideras K, Maraveyas A, Pelzer U, Perry J, Klerk C, Agnelli G, Akl EA. Evaluating prophylactic heparin in ambulatory patients with solid tumours: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020 Oct;7(10):e746-e755. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30293-3. PMID: 32976752.

Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, Dakhil SR, Levitt R, Alberts SR, Morton RF, Rowland KM, Novotny PJ, Loprinzi CL. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc.* 2006 Jun;81(6):758-67. doi: 10.4065/81.6.758. PMID: 16770976.

Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Europace.* 2021 Oct 9;23(10):1676. doi: 10.1093/europace/euab157. PMID: 33895845.

Optimale profylaxe voor symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) voor chirurgische patiënten

Uitgangsvraag

Wat is de optimale profylaxe voor symptomatische veneuze trombo-embolie voor chirurgische patiënten?

Aanbeveling

Geef geen tromboseprofylaxe bij patiënten met een **laag trombose-risico ingreep** zonder bijkomende VTE risicofactoren. Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH voor patiënten met een laag trombose-risico ingreep met bijkomende VTE risicofactoren (zie aanverwanten [tabel 1](#) en [tabel 2](#)).

Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH bij patiënten met een **intermediair trombose-risico ingreep** zonder bijkomende VTE risicofactoren. Geef tromboseprofylaxe met LMWH voor patiënten met een intermediair trombose-risico ingreep met bijkomende VTE risicofactoren (zie aanverwanten [tabel 1](#) en [tabel 2](#)).

Geef tromboseprofylaxe met LMWH bij patiënten met een **hoog trombose-risico ingreep**. Overweeg bij deze patiënten een verlengde duur LMWH (bijvoorbeeld vier weken). Geef tromboseprofylaxe met LMWH met een verlengde duur voor patiënten met een hoog trombose-risico ingreep met bijkomende VTE risicofactoren (zie aanverwanten [tabel 1](#) en [tabel 2](#)).

Geef intermitterende mechanische compressie (IPC) of elastische compressie (ES) tromboseprofylaxe bij patiënten met een contra-indicatie voor tromboseprofylaxe met LMWH (zoals hoog risico op majeure bloedingscomplicatie of ernstige gevolgen bij een bloeding). Er is een lichte voorkeur voor IPC, omdat ES geassocieerd lijkt met een verhoogd risico op huidcomplicaties. (zie aanverwante [tabel 1](#)).

De aanbevolen dosis LMWH is de geregistreerde profylactische dosis [Farmacotherapeutisch Kompas](#) of aanverwant [tabel 2](#). Zie module [Tromboseprofylaxe bij obesitas](#) voor overwegingen en aanbevelingen ten aanzien van de optimale dosering bij patiënten met obesitas die een chirurgische ingreep ondergaan.

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

Overwegingen

Er wordt in de aanbevelingen geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die voor de operatie worden opgenomen en patiënten die in dagbehandeling of short-stay worden opgenomen. LMWH heeft de voorkeur boven fondaparinux, omdat fondaparinux niet effectiever lijkt dan LMWH wat betreft symptomatische VTE, maar mogelijk wel leidt tot een hoger risico op bloedingen. De overgrote meerderheid van de studies naar LMWH als tromboseprofylaxe gebruikten de geregistreerde profylactische dosis LMWH (zoals weergegeven in het Farmacotherapeutisch Kompas).

Zie module [Tromboseprofylaxe bij obesitas](#) voor overwegingen en aanbevelingen ten aanzien van de optimale dosering bij patiënten met obesitas die een chirurgische ingreep ondergaan.

Acetylsalicylzuur als tromboseprofylaxe wordt niet geadviseerd, omdat de kwaliteit van het bewijs laag is en het geschatte effect minder groot is dan dat van LMWH. Mechanische tromboseprofylaxe (elastische compressie of IPC) lijkt effectief ter preventie van VTE, maar de kwaliteit van het bewijs is laag. Verder is het onduidelijk of het toevoegen van mechanische profylaxe aan profylaxe met LMWH effectiever is dan LMWH alleen. Om deze reden wordt geadviseerd om mechanische profylaxe te reserveren voor patiënten met een sterke contra-indicatie voor LMWH (doorgaans ernstige bloedingen). Een vena cava inferior filter wordt niet geadviseerd, maar kan overwogen worden bij patiënten met een zeer recente (≤ 1 maand) acute VTE waarbij de operatieve ingreep niet uitgesteld kan worden.

Er wordt geadviseerd de tromboseprofylaxe postoperatief te starten, niet eerder dan zes uur na de operatie. Doorgaans is dit op de avond van de ingreep. Een verlengde duur van vier weken tromboseprofylaxe met LMWH lijkt effectiever dan een korte/standaardduur, zonder dat het risico op bloedingen duidelijk hoger is. De soms uitdagende logistiek van thuis-/zelftoediening zijn hierin niet meegenomen, maar kunnen wel meegewogen worden in de uiteindelijk keuze van de duur van de behandeling.

Onderbouwing

Achtergrond

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

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

Conclusies / Summary of Findings

LMWH versus geen profylaxe

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

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

Fondaparinux versus geen profylaxe

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

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

Verlengde profylaxe (4 weken) versus standaard duur profylaxe

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

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

Acetylsalicylzuur versus geen profylaxe

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

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

Elastische compressie versus geen profylaxe

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

Laag GRADE	Het risico op huidcomplicaties bij chirurgische patiënten is mogelijk hoger bij gebruik van mechanische profylaxe in vergelijking met LMWH (RR 4,18 [2,40 tot 7,27]). <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>

Intermitterende mechanische compressie

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

Samenvatting literatuur

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

Meer dan 100 studies werden gevonden waarin verschillende preventieve behandelingen met elkaar of met placebo worden vergeleken. Zoals boven beschreven zijn studies die gebruik hebben gemaakt van een venografisch effectiviteitseindpunt niet bruikbaar voor het schatten van de incidentie van symptomatische VTE. De relatieve risicoreductie (voor VTE) of –toename (voor bloedingen) door tromboseprofylaxe in deze studies zijn wel bruikbaar. Voor de stratificatie van het risico op symptomatische VTE van verschillende chirurgische ingrepen zonder enige vorm van tromboseprofylaxe is gebruik gemaakt van observationele

studies (tabel 1). De ACCP maakt gebruik van 2 risicostratificaties (ACCP, 2012) met daaraan toegevoegd het VTE risico behorende bij een specifieke ingreep. De auteurs van de Nederlandse richtlijn achtten deze risicostratificatie in de klinische praktijk te complex en niet toepasbaar. Er is derhalve gekozen voor onderstaande risicostratificatie (tabellen 1 en 2), die wel is gebaseerd op de ACCP 2012 maar deze niet volledig volgt.

Risico op symptomatische VTE

Tabel 1. Risicostratificatie voor postoperatieve VTE naar ingreep

Laag trombose risico ≤1,5%*	Intermediair trombose risico 1,5 tot 5%*	Hoog trombose risico ≥5%*
◦ Laparoscopische chirurgie (niet maligne), < 45 minuten ◦ Appendectomie ◦ TURP ◦ Liesbreukcorrectie ◦ Niet maligne mammachirurgie ◦ Vasculaire toegangschirurgie ◦ Carotis endarteriëctomie ◦ Abdominale adhesiolyse ◦ Niet maligne Hoofd-/halschirurgie	◦ Overige laparoscopische chirurgie (maligne of duur > 45 min) ◦ Niet maligne thoracale, abdominale en bekkenchirurgie, inclusief niet maligne gynaecologische chirurgie ◦ Overige vaatchirurgische ingrepen ◦ Overige hoofd-halschirurgie ◦ Cardiale chirurgie (CABG)†	◦ Oncologische resecties thorax, abdomen of kleine bekken ◦ Bariatrische chirurgie

* Geschat risico op symptomatische VTE zonder enige vorm van tromboseprofylaxe. †: hartklepvervanging (mechanisch of bioklep) is hier buiten beschouwing gelaten daar het risico op VTE ondergeschikt is aan het risico op kleptrombose. TURP, transurethrale resectie prostaat; CABG; coronary artery bypass graft (surgery). Risicostratificatie is afgeleid van observationele studies naar het risico op perioperatieve VTE zoals samengevat in paragraaf 3 van de ACCP richtlijn (Gould, 2012)

Tabel 2. Bijkomende individuele risicofactoren voor VTE

- Leeftijd ≥ 75 jaar
- (Morbide) obesitas (BMI >30)
- Trombose in de voorgeschiedenis
- Bekende erfelijke trombofilie (zoals proteïne C, proteïne S, of antitrombinedeficientie, factor V Leiden, protrombine 20210A mutatie)
- Recent CVA (ischemisch of hemorragisch, ≤ 1 maand)

De bovenstaande individuele risicofactoren voor veneuze trombo-embolie zijn afgeleid van de Caprini score, zoals beschreven in paragraaf 3 van de ACCP richtlijn (Gould, 2012); hiervoor zijn alleen de sterkere individuele risicofactoren genomen (3 punten of meer in de Caprini score)

Effectiviteit en veiligheid van verschillende vormen van tromboseprofylaxe

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

Tabel 3. Effectiviteit van interventies ter preventie van VTE in chirurgische patiënten

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

IPC, intermitterende pneumatische compressie; LE, longembolie; DVT, diep veneuze trombose; LMWH, laag-moleculair gewichtsheparine; n.b., niet beschikbaar; UFH, ongefractioneerde heparine; VCI, vena cava inferior.

Relatieve risicoschattingen zijn afkomstig uit de ACCP richtlijn (Tabellen 9 tot 12, 18 tot 20 en 22) en zijn gebaseerd op gepoolde analyses van gerandomiseerde studies naar perioperatieve tromboseprofylaxe in diverse settings (Gould, ACCP 2012)

Tabel 4. Schatting van het effect van tromboseprofylaxe met LMWH versus geen profylaxe

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

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

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

LMWH vs. geen profylaxe

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

Fondaparinux vs. geen profylaxe

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

Verlengde profylaxe (vier weken) versus standaard duur profylaxe

De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de studieopzet (incomplete blinding, incomplete beschrijving randomisatieprocedure) en indirectheid (meten surrogaat uitkomst asymptomatische DVT). De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bloedingen is met

twee niveaus verlaagd gezien de eerder genoemde beperkingen in de studie opzet en het feit dat het 95%-betrouwbaarheidsinterval zowel een mogelijk gunstig als substantieel ongunstig effect bevat.

Acetylsalicylzuur versus geen profylaxe

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

Elastische compressie versus geen profylaxe

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

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

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Chan NC, Stehouwer A, Alazzoni A, et al. Lack of consistency in the relation between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in anticoagulant trials for the prevention of thromboembolism: a systematic review. Thromb Haemost 2015;114(5)[Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-12-1006>.

Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e227S-e277S.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze tromboembolie en secundaire preventie van arteriële trombose. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2008.

Tromboseprofylaxe LMWH bij nierfunctiestoornissen en risico op VTE

Uitgangsvraag

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Kunnen patiënten met nierfunctiestoornissen en een risico op VTE, preventief behandeld worden met een aangepaste dosering LMWH?
- Moet VTE profylaxe bij patiënten met nierfunctiestoornissen en een risico op VTE worden geleid worden op basis van anti-Xa activiteit?

Aanbeveling

Geef ter voorkoming van trombo-embolische complicaties LMWH in een normale (profylactische) dosering bij patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1.73m².

Er is op basis van de beschikbare literatuur geen voorkeur voor een bepaald type LMWH.

Er lijkt geen meerwaarde te zijn voor het meten van Anti-Xa activiteit bij profylactisch gebruik van LMWH.

Overwegingen

De uitgangsvragen kunnen op basis van de beschikbare literatuur niet beantwoord worden, omdat deze vergelijkingen niet direct zijn gedaan. Bovendien bestaat deze literatuur alleen uit observationele studies, die voor het overgrote deel anti-Xa activiteit als uitkomstmaat hebben en niet klinische uitkomsten als bloedingen of veneuze trombo-embolieën (VTE). Daarbij is er veelal sprake van een relatief korte behandelduur. Tot slot zijn er onvoldoende studies van bepaalde typen LMWH, waardoor een advies ten aanzien van afzonderlijke typen LMWH moeilijk te onderbouwen is.

De meeste literatuur betreft enoxaparine, hoewel dit nog steeds een beperkte hoeveelheid betreft. Uit twee systematic reviews (Lim, 2006; Nutescu, 2009) die reeds beschikbaar waren ten tijde van de eerdere NIV-richtlijn Antitrombotisch Beleid (2016) blijkt dat, hoewel er in sommige studies wel hogere anti-Xa activiteit worden gemeten bij gebruik van profylactisch enoxaparine bij ernstigere stadia van chronische nierschade, deze spiegels wel onder de ondergrens van de therapeutische anti-Xa range bleven. Een recentere systematic review (Atiq, 2015) adviseert een dosisreductie bij gebruik van profylactisch enoxaparine bij patiënten met een eGFR < 30ml/min/1.73m² op basis van twee studies. De eerste betreft een studie bij 12 patiënten met een eGFR < 30ml/min/1.73m², waarbij significant hogere anti-Xa activiteit werden gemeten na vier dagen behandeling met enoxaparine 40 mg per dag in vergelijking met mensen zonder nierinsufficiëntie (Sanderink, 2002). De tweede betreft een RCT in 26 patiënten met een eGFR 20 tot 50ml/min/1.73m² die bij behandeling met enoxaparine 40mg per dag hogere anti-Xa activiteit hadden ten opzichte van 27 vergelijkbare patiënten die met profylactisch tinzaparine werden behandeld (Mahe, 2007). Echter, ook in deze studies bleven de anti-Xa activiteit onder de ondergrens van de therapeutische anti-Xa range. Er waren in deze studie ook geen verschillen in aantal trombo-embolieën of bloedingen waargenomen. Tinzaparine is in Nederland ook niet geregistreerd voor profylactische behandeling van VTE. Tot slot is er nog een prospectieve single arm studie bij 30 patiënten met een eGFR < 30ml/min/1.73m², opgenomen op de intensive care met een niet-

chirurgische diagnose, die geen accumulatie op basis van gemeten anti-Xa activiteit laat zien na behandeling met enoxaparine 30mg per dag. Ook waren er geen patiënten met trombotische complicaties of ernstige bloedingen (Castelluci, 2016). Er zijn geen studies die profylactische doseringen enoxaparine hebben onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie met als primaire uitkomstmaat het optreden van trombo-embolieën of bloedingen, afgezien van een recente observationele studie in 160 patiënten met een $eGFR < 30\text{ml/min/1.73m}^2$, behandeld met een profylactische dosering enoxaparine van 20mg per dag (Karaoui, 2019). De auteurs vonden een 5.6% incidentie veneuze trombo-embolieën, vergelijkbaar met de in de literatuur beschreven VTE-incidentie bij mensen met een normale nierfunctie behandeld met enoxaparine 40 mg per dag. De gevonden 10% incidentie van ernstige bloedingen was lager dan eerder in de literatuur beschreven.

Er zijn geen aanwijzingen voor accumulatie van profylactische doseringen dalteparine bij 115 geriatrische patiënten met nierinsufficiëntie (Tincani, 2006) en ook niet bij subgroepen van patiënten met nierinsufficiëntie in een cohort van 1875 patiënten opgenomen op de intensive care (Cook, 2011). Dit laatste komt overeen met bevindingen van twee eerdere kleinere studies in een vergelijkbare populatie (Douketis, 2008; Rabbat, 2005).

Er zijn ook geen aanwijzingen voor stapeling van profylactische doseringen tinzaparine, op basis van slechts twee studies van 27 respectievelijk 28 patiënten met nierinsufficiëntie bij 4 respectievelijk 8 dagen follow-up (Mahe, 2007; Projean, 2019). Vanuit farmacokinetisch oogpunt zouden tinzaparine en dalteparine theoretisch de LMWHs met het kleinste risico op accumulatie moeten zijn, aangezien dit de typen LMWH met de grootste molecuulgrootte en daarmee ook de minste renale klaring zijn.

Ten aanzien van het in Nederland meest gebruikte preparaat nadroparine, zijn nauwelijks gegevens beschikbaar. Ten tijde van de NfN richtlijn Antistolling bij nierinsufficiëntie (2012) en de NIV richtlijn Antitrombotisch beleid (2016) was er slechts een single-dose studie in 6 patiënten met een nefrotisch syndroom (Alhenc-Gelas, 1995) en een multiple-dose studie betreffende profylactisch nadroparine in 7 patiënten met een $eGFR$ 10 tot 20ml/min/1.73m^2 en 5 patiënten met een $eGFR$ 30 tot 50ml/min/1.73m^2 waarbij er hogere anti-Xa activiteit werden gemeten bij de patiënten met een sterker verminderde nierfunctie (Goudable, 1991). Nadien is er nog een studie verschenen die liet zien dat er geen aanwijzingen voor accumulatie van profylactisch nadroparine waren bij 15 patiënten met een $eGFR < 50\text{ml/min/1.73m}^2$ ten opzichte van patiënten met een $eGFR > 50\text{ml/min/1.73m}^2$ (Atiq, 2015). Er kunnen op basis van deze studie geen uitspraken worden gedaan over patiënten met een $eGFR < 30\text{ml/min/1.73m}^2$ aangezien er maar 2 patiënten met deze nierfunctie in de studie geïnccludeerd waren (Atiq, 2015).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het goed informeren van patiënten die antitrombotica gebruiken is belangrijk. Zie voor de belangrijkste aandachtspunten de module '[Communicatie met patiënten](#)'.

Samenvattend zijn op basis van de huidige literatuur hooguit onderstaande overwegingen te formuleren:

1. Er zijn geen aanwijzingen voor significante accumulatie bij profylactische doses van dalteparine of tinzaparine bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Bronnen: Tincani, 2006; Cook, 2011; Mahe, 2007; Projean, 2019

2. Er zijn enige aanwijzingen voor accumulatie bij (overigens variërende) profylactische doseringen enoxaparine, echter zonder gemeten anti-Xa activiteit in de therapeutische range. Voor de thans geadviseerde dosering van 20 mg/dag lijkt dit niet het geval.
Bronnen: Nutescu, 2009; Atiq, 2015; Karaoui, 2019
3. Op basis van zeer beperkte gegevens lijkt er geen accumulatie op te treden bij profylactische doseringen nadroparine. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een eGFR < 30ml/min/1.73m².
Bronnen: Nutescu, 2009; Cook, 2011; Kebede, 2013; Atiq, 2015; Karaoui, 2019
4. Er lijkt geen duidelijk verhoogd bleedingsrisico te zijn bij profylactisch gebruik van LMWH, op basis van een zeer beperkt aantal studies met het optreden van bloedingen als primaire uitkomstmaat.
Bronnen: Nutescu, 2009; Cook, 2011; Atiq, 2015; Karaoui, 2019

Onderbouwing

Achtergrond

Laagmoleculair gewichtsheparines (LMWH's) worden grotendeels renaal geklaard. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie lijkt het bleedingsrisico bij een profylactische dosering LMWH laag te zijn. Echter, er zijn met betrekking tot dit onderwerp geen grote vergelijkende studies beschikbaar, maar overwegend kleine studies met serum anti-Xa activiteit als eindpunt. Het is voor de verschillende typen LMWH onvoldoende duidelijk of een volledige dosis, een gereduceerde dosis of een dosis gebaseerd op anti-Xa activiteit het veiligst en effectiefst is als tromboseprofylaxe bij patiënten met een eGFR < 60ml/min/1.73m².

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	Er zijn geen studies beschikbaar die een aangepaste profylactische dosering LMWH vergelijken met standaard profylactische dosering LMWH bij patiënten met nierfunctiestoornissen (eGFR < 60ml/min/1.73m ²) met een risico op diep veneuze trombose en/of longembolie.

Samenvatting literatuur

De literatuur search heeft geen gerandomiseerde trials gevonden die een aangepaste dosering LMWH vergelijken met standaard dosering LMWH bij patiënten met nierfunctiestoornissen (klaring < 60ml/min) met een risico op diep veneuze trombose en/of longembolie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van VTE profylaxe met een aangepaste dosering LMWH in vergelijking met een gebruikelijke dosering LMWH op het risico van een VTE of een majeure bloeding bij patiënten met nierfunctiestoornissen?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van VTE profylaxe met een dosering LMWH gebaseerd op metingen

van anti-Xa activiteit in vergelijking met een vaststaande dosering LMWH op het risico van een VTE of een majeure bloeding bij patiënten met nierfunctiestoornissen?

P: patiënten met nierfunctiestoornissen ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) met een risico op diep veneuze trombose en/of longembolie. Patiënten met nierfunctie-vervangende therapie worden uitgesloten;

I: profylaxe, aangepaste dosering laagmoleculair heparine (LMWH). Studies met ongefractioneerde heparine worden niet meegenomen;

I: profylaxe, dosering laagmoleculair heparine (LMWH) aangepast op basis van gemeten anti-Xa activiteit;

C: profylaxe, vaststaande dosering LMWH.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het risico op VTE, het risico op majeure bloeding, het gecombineerde risico op VTE of majeure bloeding en mortaliteit belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is op 15 maart 2019 met relevante zoektermen gezocht naar Systematische reviews, RCT's en observationeel onderzoek verschenen vanaf 1946. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 463 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerd onderzoek of een systematische review met een gedetailleerde/gedocumenteerde zoekstrategie, risk of bias en studieselectie in het Engels of Nederlands, of observationeel onderzoek die aan de PICO voldoen. De literatuurselectie is samen met de module 'Behandeling DVT of VTE met LMWH bij patiënten met een nierfunctiestoornis' gedaan. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 18 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 18 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 0 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. Eventuele observationele studies die voor deze patiëntengroep zijn gevonden worden meegenomen in de overwegingen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 15-04-2021

Beoordeeld op geldigheid : 24-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Alhenc-Gelas M, Rossert J, Jacquot C, Aiach M (1995). Pharmacokinetic study of the low-molecular-weight heparin fraxiparin in patients with nephrotic syndrome. *Nephron*. 71(2):149-52.

Atiq F, Van Den Bemt PMLA, Leebeek FWG, Van Gelder T, Versmissen J (2015). A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 71(8):921-9.

- Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T, Versmissen J (2015). No accumulation of a prophylactic dose of nadroparin in moderate renal insufficiency. *Neth J Med.* 73(8):373-8.
- Castellucci LA, Shaw J, Giulivi A, Edwards C, Carrier M, Patel R (2016). Determining the safety of enoxaparin prophylaxis in critically ill patients with severe renal insufficiency - The PACER pilot study. *Thrombosis Research.* 144:69-71.
- Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, Albert M, Granton J, Hébert P, Pagliarello G, Marshall J, Fowler R, Freitag A, Rabbat C, Anderson D, Zytaruk N, Heels-Ansdell D, Crowther M; Canadian Critical Care Trials Group (2008). Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med.* 168(16):1805-12. doi: 10.1001/archinte.168.16.1805.
- Goudable C1, Saivin S, Houin G, Sie P, Boneu B, Tonthat H, Suc JM (1991). Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fraxiparine) in various stages of chronic renal failure. *Nephron.* 59(4):543-5.
- Karaoui LR, Tawil S, Salameh P, Chamoun N (2019). Enoxaparin 20 mg for thromboprophylaxis in severe renal impairment. *J Int Med Res.* 47(1):225-234. doi: 10.1177/0300060518799896.
- Kebede S, Prakasa KR, Shermock K, Shihab HM, Brotman DJ, Sharma R, et al (2013). A systematic review of venous thromboembolism prophylaxis strategies in patients with renal insufficiency, obesity, or on antiplatelet agents. *Journal of Hospital Medicine.* 8(7):394-401.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Annals of Internal Medicine (2006). Meta-analysis: Low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. 144(9):673-84.
- Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, Bal Dit-Sollier C, Lacut K, Heilmann JJ, Mottier D, Bergmann JF (2007). Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost.* 97(4):581-6.
- Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: Available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings (2009). *Annals of Pharmacotherapy.* 43(6):1064-83.
- Projean D, Lalonde S, Morin J, Nogues E, Séguin A, Vincent A, Lafrance JP, Masson V, Kassis J, Fafard J, Lordkipanidzé M (2019). Study of the bioaccumulation of tinzaparin in renally impaired patients when given at prophylactic doses - The STRIP study. *Thromb Res.* 174:48-50. doi: 10.1016/j.thromres.2018.11.031.
- PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, Zytaruk N, Crowther M, Geerts W, Cooper DJ, Vallance S, Qushmaq I, Rocha M, Berwanger O, Vlahakis NE (2011). Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med.* 364(14):1305-14. doi: 10.1056/NEJMoa1014475.
- Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA, McDonald E, Clarke F, Meade MO, Lee KA, Cook RJ (2005). Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care.* 20(4):357-63.
- Sanderink GJ1, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX (2002). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res.* 105(3):225-31.
- Tincani E1, Mannucci C, Casolari B, Turrini F, Crowther MA, Prisco D, Cenci AM, Bondi M (2006). Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study. *Haematologica.* 91(7):976-9.

Tromboseprofylaxe bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct / hersenbloeding)

Uitgangsvraag

Wanneer is tromboseprofylaxe geïndiceerd bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct / hersenbloeding) en welke profylaxe heeft de voorkeur?

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

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

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

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

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-03-2016

Beoordeeld op geldigheid: 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic

Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

Andre C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: A systematic review of published articles. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2007;14:21-32.

Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (clots 3): A multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2013;382:516-524.

Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. Stroke 2001;32:229.

International stroke trial collaborative group. The international stroke trial (ist): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997;349:1569-1581.

Jain P, Ward E, Nevatte T, et al. Incidence of venous thromboembolism in the wake of the clots in legs or stockings after stroke (clots) study. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2013;44:2910-2912.

Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2013;44:870-947.

Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S. doi: 10.1378/chest.11-2296.

Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? Thrombosis research. 2007;119:265-274.

Kappelle LJ. Preventing deep vein thrombosis after stroke: Strategies and recommendations. Current treatment options in neurology. 2011;13:629-635.

Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2001;32:262-267.

Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141:e601S-636S.

Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: A meta-analysis of controlled studies. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2011;9:893-898.

Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. J Thromb Haemost. 2011 May;9(5):893-8.

Pongmoragot J, Rabinstein AA, Nilanont Y, et al. Pulmonary embolism in ischemic stroke: Clinical presentation, risk factors, and outcome. Journal of the American Heart Association. 2013;2:e000372.

Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. The Cochrane database of systematic reviews. 2008;CD000119.

Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (prevail study): An open-label randomised comparison. Lancet. 2007;369:1347-1355.

Vergouwen MD, Roos YB, Kamphuisen PW. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with acute stroke and traumatic brain injury. Current opinion in critical care. 2008;14:149-155.

Tromboseprofylaxe op de verpleegafdeling bij COVID-19

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van tromboseprofylaxe bij COVID-19 patiënten op de verpleegafdeling?

Aanbeveling

Geef antistolling aan patiënten met COVID-19 op de verpleegafdeling en overweeg hierbij een standaard profylactische of intermediaire dosis LMWH, omdat de huidige bewijslast geen overtuigende meerwaarde aantoonst van therapeutische antistolling.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen 1) behandeling met therapeutische dosis antistolling versus standaard of intermediaire dosis tromboseprofylaxe, en 2) behandeling met intermediaire dosis tromboseprofylaxe versus standaard dosis tromboseprofylaxe, bij patiënten met COVID-19 op de verpleegafdeling. Tot op heden zijn 5 RCTs gevonden die de vergelijking in de eerste PICO – therapeutische dosis versus standaard of intermediaire dosis - hebben onderzocht. Er zijn geen studies gevonden die de vergelijking in de tweede PICO – intermediaire dosis versus standaard dosis - hebben onderzocht. Voor de uitwerking van de studies is naast een analyse van alle studies samen een onderverdeling gemaakt tussen de interventie met *low-molecular-weight* heparines (LMWHs) en/of *ongefractioneerde* heparines (UFHs) en de interventie met directe orale anticoagulantia (DOACs).

Cruciale uitkomstmaten

Op basis van de gevonden resultaten zou het gebruik van een therapeutische dosis antistolling met een LMWH/UFH kunnen resulteren in geen tot een klein verschil in mortaliteit vergeleken met een standaard of intermediaire dosis tromboseprofylaxe met heparine. Daarentegen lijkt het effect van het gebruik van een therapeutische dosis antistolling met een DOAC vergeleken met een standaard of intermediaire dosis tromboseprofylaxe met heparine de andere kant op te gaan: dit zou kunnen resulteren in een verhoogde mortaliteit. De bewijskracht voor beide subgroepen is *laag*.

Voor de cruciale uitkomstmaat veneuze trombo-embolie is het onduidelijk of een behandeling met therapeutische dosis antistolling met een LMWH/UFH of DOAC zou kunnen leiden tot een reductie in het optreden van veneuze trombo-embolie. De bewijskracht hiervoor is *zeer laag*. Als naar alle trombo-embolische complicaties tezamen wordt gekeken, kan er worden geconcludeerd dat gebruik van een therapeutische dosis antistolling met een LMWH/UFH zou kunnen resulteren in geen tot een klein verschil in het optreden van trombo-embolische complicaties vergeleken met een standaard profylactische of intermediaire dosis heparine. De bewijskracht is *laag*. Het is onduidelijk of een behandeling met therapeutische dosis met een DOAC zou kunnen leiden tot een reductie in het optreden van trombo-embolische complicaties vergeleken met een standaard of intermediaire dosis profylaxe met LMWH/UFH. De bewijskracht hiervoor is *zeer laag*.

Hetzelfde patroon gaat op voor de cruciale uitkomstmaat ernstige bloeding. Voor deze uitkomstmaat kan

worden geconcludeerd dat het gebruik van een therapeutische dosis antistolling met een LMWH/UFH zou kunnen resulteren in geen tot een klein verschil in het optreden van een ernstige bloeding vergeleken met een standaard of intermediaire dosis tromboseprofylaxe met heparine. De bewijskracht is *laag*. Het is onduidelijk of een behandeling met therapeutische dosis met een DOAC zou kunnen leiden tot een toename in het optreden van een ernstige bloeding, vergeleken met een standaard of intermediaire dosis profylaxe met heparine. De bewijskracht hiervoor is *zeer laag*.

Belangrijke uitkomstmaten

Voor de belangrijke uitkomstmaat duur van ziekenhuis opname is geen bewijs gevonden voor de vergelijking tussen een therapeutische dosis met een LMWH/UFH en het gebruik van een standaard of intermediaire dosis tromboseprofylaxe met heparine. Voor de vergelijking tussen therapeutische dosis met een DOAC vergeleken met een standaard profylactische of intermediaire dosis heparine stelt de literatuur dat het gebruik van therapeutische dosis met een DOAC mogelijk zou kunnen resulteren in geen tot een klein verschil in de duur van ziekenhuis opname vergeleken met het gebruik van een standaard profylactische of intermediaire dosis heparine. De bewijskracht hiervoor was *redelijk*.

Voor opname op de intensive care unit (ICU) stelt de literatuur dat het gebruik van therapeutische dosis met een LMWH/UFH zou kunnen resulteren in geen tot een klein verschil in opname op de ICU vergeleken met het gebruik van een standaard of intermediaire dosis profylaxe met heparine. De bewijskracht hiervoor is *laag*. Er is geen bewijs gevonden voor de vergelijking tussen therapeutische dosis met een DOAC vergeleken met een standaard profylactische of intermediaire dosis met heparine.

Voor het aantal dagen overleving zonder orgaan ondersteuning stelt de literatuur dat het gebruik van therapeutische dosis met een LMWH/UFH zou kunnen resulteren in geen tot een klein verschil in het aantal dagen overleving zonder orgaan ondersteuning, vergeleken met het gebruik van een standaard of intermediaire dosis tromboseprofylaxe met heparine. De bewijskracht hiervoor is *redelijk*. Er is geen bewijs gevonden voor de vergelijking tussen therapeutische dosis met een DOAC vergeleken met een standaard of intermediaire dosis tromboseprofylaxe met heparine. Als wordt gekeken naar intubatie en mechanische ventilatie kan geconcludeerd worden dat het gebruik van zowel een therapeutische dosis met een LMWH/UFH als met een DOAC zou kunnen resulteren in geen tot een klein verschil in intubatie/mechanische ventilatie, vergeleken met het gebruik van een standaard of intermediaire dosis tromboseprofylaxe met heparine. De bewijskracht voor beide is *redelijk*.

Interpretatie

De interpretatie van de studies is om meerdere redenen complex. Er zijn geen studies gevonden die apart een therapeutische dosis met een intermediaire dosis tromboseprofylaxe met heparine vergeleken. Daarnaast zijn er ook geen studies die apart een intermediaire dosis met een standaard dosis tromboseprofylaxe met heparine hebben vergeleken. Daarom kan in de aanbeveling geen onderscheid worden gemaakt tussen de standaard dosis en intermediaire dosis tromboseprofylaxe met heparine. Voor bepaalde subgroepen, zoals leeftijd of D-dimeer niveau bij presentatie, kon geen onderscheid worden gevonden in de analyse van de studies. Daarom konden er geen specifieke aanbevelingen worden gedaan voor deze subgroepen. Alle drie de cruciale uitkomsten waren secundaire uitkomsten in de studies. De studies hadden samengestelde primaire eindpunten die onderling onvergelijkbaar bleken. Zo werden

bijvoorbeeld non-invasieve en invasieve beademing samen genomen, of sterfte en trombotische complicaties. Door deze verschillende samengestelde uitkomstmaten kon deze data niet gepoold worden. Verder zijn de studies in andere landen dan Nederland onder verschillende omstandigheden uitgevoerd. Het is bijvoorbeeld de vraag of de patiënten betrokken in studies die in andere landen zijn uitgevoerd (zoals Brazilië), vergeleken kunnen worden met Nederlandse patiënten. Een ander belangrijk punt van overweging is het feit dat de behandeling van patiënten met COVID-19 in 2021 in Nederland veranderd is ten opzichte van 2020, het jaar waarin de studies zijn verricht. Zo is er nu standaardbehandeling met hoge doses steroïden en IL-6 remmers. In verschillende van de gevonden studies kreeg een substantieel deel van de patiënten bijvoorbeeld geen behandeling met steroïden en werd slechts een kleine minderheid behandeld met IL-6 remmers. Alle studies hadden een zogenaamd 'open label design', waardoor bias kan zijn opgetreden bij zachtere uitkomstmaten als veneuze tromboembolie en bloeding. De artsen wisten welke behandeling een patiënt kreeg, hetgeen de klinische verdenking en diagnostische strategie heeft kunnen beïnvloeden. Eindpunten werden slechts deels centraal of lokaal geadjudiceerd, waardoor de validiteit van de diagnose longembolie (overgrote meerderheid van de trombotische events) niet in alle studies is na te gaan. De inclusiecriteria tussen de studies waren ook erg wisselend, met soms -maar niet altijd - selectie van patiënten met hoge tot zeer hoge D-dimeerwaarden. Patiënten met een van tevoren ingeschat hoog bloedingsrisico werden uitgesloten. De incidentie van bloedingscomplicaties zou daarom bij toepassing van therapeutische antistolling in de dagelijkse praktijk hoger kunnen uitvallen. Dit alles maakt dat er nog kennislacunes zijn. Het zal moeten blijken of resultaten van nieuwe studies de conclusies van de samenvatting van de literatuur zullen veranderen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het doel van toedienen van antistolling is het voorkómen van veneuze en, in mindere mate, arteriële trombose. Er is geen verschil in toediening of impact van de standaard profylactische of intermediaire versus de therapeutische dosis LMWH; beide worden op dezelfde manier subcutaan geïnjecteerd. Er zijn geen subgroepen met andere uitkomsten gevonden.

Patiënten die een behandeling met medicijnen voor antistolling krijgen vinden complete en eenduidige informatievoorziening belangrijk, o.a. over de indicatie en de veiligheid en risico's van de behandeling (onderwerpen die van belang zijn in de communicatie met patiënten zijn terug te vinden in de Landelijke Transmurale Afspraak antistollingszorg (<https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten>)).

Kosten (middelenbeslag)

Er is geen doorslaggevend verschil in de kosten voor de standaard profylactisch of therapeutisch gedoseerde LMWH of DOAC.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Door de opzet en uitkomsten van de onderzochte studies is geen definitief bewijs gevonden voor de cruciale uitkomsten. In de door de werkgroep gevoerde discussies kwamen verschillende visies naar voren. Uiteindelijk was er volgens de werkgroep geen overtuigend bewijs om de aanbevelingen aan te passen, zoals geformuleerd in de leidraad COVID-19 coagulopathie van april 2020, en om het gebruik van therapeutische antistolling als standaardbehandeling aan te bevelen.

Rationale van de aanbeveling

De individuele studies hadden vaak gecombineerde uitkomstmaten, waarbij niet-invasieve beademing, IC opname, intubatie, trombotische complicaties, ECMO, CVVH en sterfte in verschillende combinaties waren samengenomen. Bij de analyses van de individuele eindpunten bleek het potentiële voordeel van therapeutische antistolling onder de van tevoren vastgestelde grens van klinische relevantie te liggen. Het effect van een therapeutische dosis antistolling werd derhalve niet klinisch relevant bevonden ten opzichte van een standaard profylactische- of intermediaire dosis antistolling. Eerder waren voor de Nederlandse situatie geen grenzen van klinische relevantie vastgesteld voor het instellen van tromboseprofylaxe. De werkgroep heeft zich bij het vaststellen van die grenzen geconformeerd aan de grenzen voor sterfte en IC opname, zoals vastgesteld door de SWAB werkgroep voor medicamenteuze behandeling van COVID-19. De grens voor een klinisch relevant verschil in trombotische complicaties werd indirect afgeleid uit de ACCP richtlijn tromboseprofylaxe uit 2012. Uit de onderzochte studies bleek ook dat therapeutische antistolling niet klinisch relevant meer schade berokkende dan een standaard profylactische- of intermediaire dosis: het optreden van bloedingen bleek niet klinisch relevant verschillend tussen de groepen. De werkgroep kwam na uitvoerige discussie in meerderheid, maar niet unaniem, tot de conclusie dat er geen grond is om af te wijken van de huidige standaard behandeling, zoals omschreven in de leidraad COVID-19 coagulopathie van april 2020 en de richtlijnmodules cardiovasculaire complicaties bij COVID-19 van maart 2021.

Onderbouwing

Achtergrond

Ondanks tromboseprofylaxe en een verbeterde behandeling van COVID-19 komen trombotische complicaties nog frequent voor, met een geschatte incidentie van 23-28% in ICU patiënten en 7-9 % in afdelingspatiënten (Jiménez, 2021; Tan, 2021; Nopp, 2021). Het is niet bekend wat de beste dosis van tromboseprofylaxe is (laag, intermediair of therapeutisch). Mede hierdoor verschillen ziekenhuisprotocollen.

Conclusies / Summary of Findings

1. Mortality

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Low GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation with LMWHs or UFHs may result in little to no difference in mortality when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Sources: Lawler, 2021; Sholzberg, 2021; Marcos, 2021.</i>

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

Low GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation with DOACs may result in an increase in mortality when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Source: Lopes, 2021</i>

Total group

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with therapeutic anticoagulation on mortality when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Sources: Lawler, 2021; Sholzberg, 2021; Marcos, 2021; Lopes, 2021.</i>

2. Length of hospital stayTherapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of therapeutic anticoagulation with LMWHs or UFHs when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs on hospital length of stay in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU).

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

Moderate GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation with DOACs likely results in little to no difference in length of hospital stay when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Source: Lopes, 2021.</i>

3. ICU-admission (yes/no)Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Low GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation with LMWHs or UFHs may result in little to no difference in ICU-admission when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Sources: Sholzberg, 2021; Marcos, 2021.</i>

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of therapeutic anticoagulation with DOACs when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs on ICU-admission in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU).

4. Organ support

Organ support free days

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Moderate GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation with LMWHs or UFHs likely results in little to no difference in organ support free days when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Source: Sholzberg, 2021.</i>

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of therapeutic anticoagulation with DOACs when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs on organ support free days in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU).

Organ support (intubation or mechanical ventilation)

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Moderate GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation with LMWHs or UFHs likely results in little to no difference in organ support (intubation or mechanical ventilation) when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Sources: Lawler, 2021; Sholzberg, 2021.</i>

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

Moderate GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation with DOACs likely results in little to no difference in organ support (intubation or mechanical ventilation) when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Source: Lopes, 2021.</i>

Total group

Moderate GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation likely results in little to no difference in organ support (intubation or mechanical ventilation) when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Sources: Lawler, 2021; Sholzberg, 2021; Lopes, 2021.</i>

5. Venous thromboembolism

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with a therapeutic anticoagulation with LMWHs or UFHs on venous thromboembolism when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Source: Sholzberg, 2021.</i>

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with a therapeutic anticoagulation with DOACs on venous thromboembolism when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Source: Lopes, 2021.</i>

Thromboembolic complications (VTE/ATE)

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Low GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation with LMWHs or UFHs may result in little to no difference on thromboembolic complications (VTE/ATE) when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Sources: Lawler, 2021; Sholzberg, 2021; Marcos, 2021.</i>

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with a therapeutic anticoagulation with DOACs on thromboembolic complications (VTE/ATE) when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Source: Lopes, 2021.</i>

Total group

Low GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation may result in little to no difference on thromboembolic complications (VTE/ATE) when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Sources: Lawler, 2021; Sholzberg, 2021; Marcos, 2021; Lopes, 2021.</i>

6. Major bleeding

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Low GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation with LMWHs or UFHs may result in little to no difference in major bleeding when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Sources: Lawler, 2021; Spyropoulos, 2021; Sholzberg, 2021; Marcos, 2021.</i>

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with a therapeutic anticoagulation with DOACs on major bleeding when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Source: Lopes, 2021.</i>

Total group

Low GRADE	Treatment with therapeutic anticoagulation may result in little to no difference in major bleeding when compared to standard prophylactic/intermediate anticoagulation with LMWHs or UFHs in adult COVID-19 patients admitted to the hospital ward (not ICU). <i>Sources: Lawler, 2021; Spyropoulos, 2021; Sholzberg, 2021; Marcos, 2021; Lopes, 2021.</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies: treatment with unfractionated or low-molecular-weight heparin in hospitalized COVID-19 patients

Lawler (2021) describes an open-label, international, adaptive, multiplatform RCT (mpRCT). In this mpRCT, three platforms (REMAPCAP, ATTACC and ACTIV-4a) evaluating therapeutic-dose anticoagulation with heparin were integrated. Patients were enrolled at 121 sites in 9 countries (the United States, Canada, the United Kingdom, Brazil, Mexico, Nepal, Australia, the Netherlands, and Spain) over a period of 8 months (April 2020-Jan 2021). A total of 1181 patients in the intervention group received a continuous intravenous therapeutic-dose anticoagulation with unfractionated or low-molecular-weight heparin up to 14 days or to hospital discharge and 1050 patients in the control group received usual-care thromboprophylaxis up to 14 days or hospital discharge (see evidence table for details about anticoagulation and thromboprophylaxis regimens). The study included hospitalized, non-critically ill COVID-19 patients, defined by the absence of critical care-level organ support at enrollment. The study population in the intervention group had a mean age of 59 years (SD 14.1) versus 58.8 years (SD 13.9) in the control group and the majority was male (60% in the intervention versus 57% in the control group). The study groups were balanced with respect to baseline characteristics. The length of follow-up was 28 to 90 days.

Spyropoulos (2021) describes a multicenter open label RCT evaluating the effects of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin versus institutional standard prophylactic dose or intermediate-dose heparins for

thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19. Patients were enrolled from March 8, 2020, through May 14, 2021, at 12 centers in the US. A total of 11649 patients were assessed for eligibility. Eligible patients consisted of hospitalized nonpregnant adults 18 years or older with COVID-19 diagnosed by nasal swab or serologic testing. Moreover, there was a requirement for supplemental oxygen per investigator judgment and a plasma D-dimer level greater than 4 times the upper limit of normal based on local laboratory criteria or a sepsis-induced coagulopathy score of 4 or greater. Two hundred and fifty-seven patients were randomized into the therapeutic dose group ($n = 130$) or standard prophylactic/intermediate dose group ($n = 127$). However, a part of these patients were admitted to the intensive care unit (ICU): 45 out of 129 patients in the therapeutic dose group and 38 out of 124 in the standard prophylactic dose group. The results of the analyses of major bleeding were reported separately based on ICU status. Treatment began after randomization and was stopped at hospital discharge or upon occurrence of a primary efficacy outcome, key secondary outcome, or principal safety outcome requiring study drug discontinuation. All patients without a primary or key secondary outcome event underwent lower extremity Doppler compression ultrasonography at hospital day 10 + 4 or at discharge if sooner. The length of follow-up was 30 ± 2 days after randomization. Patients in the therapeutic dose group had a mean age of 65.8 years (SD 13.9) versus 67.7 years (SD 14.1) in the standard prophylactic dose group and the small majority was male (52.7% in the intervention versus 54.8% in the control group). The study groups were comparable with respect to baseline characteristics. Because of the relatively great number of patients that were admitted to the ICU, only the outcome measure major bleeding was included in the current analysis.

Sholzberg (2021) described a randomized controlled, adaptive, open label clinical trial evaluating the effects of therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin compared with standard prophylactic unfractionated or low-molecular-weight heparin among moderately ill patients with covid-19 and increased D-dimer levels admitted to hospital wards. Elevated D-dimer levels were defined as one D-dimer value above the upper limit of normal (within 5 days (i.e. 120 hours) of hospital admission), and either D-Dimer ≥ 2 times the upper limit of normal, or D-Dimer above the upper limit of normal and oxygen saturation $\leq 93\%$ on room air. 465 adults were recruited between May 29, 2020, and April 12, 2021, at 28 hospitals in Brazil, Canada, Ireland, Saudi Arabia, United Arab Emirates, and the US. Eligible patients were randomized into the therapeutic dose heparin group ($n = 228$) or the standard prophylactic dose heparin group ($n = 237$). Treatments were continued until hospital discharge, day 28 of treatment, or death. Patients in the therapeutic dose group had a mean age of 60.4 years (SD 14.1) versus 59.6 years (SD 15.5) in the standard prophylactic dose group and the small majority was male (53.9% in the intervention versus 59.5% in the control group). The study groups were comparable with respect to baseline characteristics.

Marcos (2021) described an open-label, multicenter RCT in adult patients with non-severe COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer > 500 ng/mL, who were hospitalized in a conventional ward. Patients were recruited and randomized at five Spanish hospitals. Patients were allocated to either the experimental arm ($n = 33$), which consisted of bemiparin treatment 115 IU/kg one a day, or the control arm ($n = 33$), which was standard prophylaxis with subcutaneous bemiparin 3,500 IU one a day. Treatments were continued for a period of 10 days, independently of hospital discharge. Patients in the intervention group had a mean age of 62.3 years (SD 12.2), versus 63.0 years (SD 13.7) in the control group. In the intervention group, the fast majority was male ($n = 24$, 72.7%), versus a small majority in the control group ($n = 17$, 53.1%). Overall, there was a good balance between both study arms.

Description of study: treatment with DOAC in hospitalized COVID-19 patients

Lopes (2021) described a pragmatic, open-label, multicenter RCT in patients hospitalized with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (defined as D-dimer above the upper limit of normal) to assess whether in-hospital anticoagulation with rivaroxaban (20 mg once daily) for patients with a stable condition or enoxaparin (1 mg/kg twice daily) for patients with an unstable condition, followed by rivaroxaban for 30 days decreased the time to death, duration of hospitalization, or duration of supplemental oxygen support when compared with mainly in-hospital standard prophylactic dose anticoagulation with enoxaparin or unfractionated heparin. In total, 615 patients were allocated to receive the therapeutic anticoagulation or in-hospital standard prophylactic dose anticoagulation. Patients in the therapeutic group had a mean age of 56.7 years (SD 14.1), versus 56.5 years (SD 14.5) in the standard prophylactic group. The majority in both groups was male: 192 (62%) in the therapeutic group, versus 176 (58%) in the standard prophylactic dose group. At baseline, 23 out of 311 (7%) patients in the therapeutic dose group were defined as having a clinically unstable condition, versus 16 out of 304 (5%) patients in the standard prophylactic dose group. The study population contains a small number of clinically unstable patients (7%). This was taken into account when determining the level of evidence (indirectness).

Table 1. Overview of included RCTs that compared therapeutic dose anticoagulation with intermediate and/or standard dose anticoagulation in hospitalized COVID-19 patients, separated into subgroups

<i>Author, year and trial name</i>	<i>Intervention (I) and control (C)</i>	<i>Sample size for analysis</i>	<i>Doses of anticoagulants</i>	<i>Follow</i>
<u>Therapeutic dose vs intermediate/standard prophylactic dose – LMWH/UFH</u>				

Lawler, 2021 Randomised Open Label Clinical Trial by the ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP investigators	I: Therapeutic dose with LMWH or UFH Patients may be switched between LMWH or UFH See supplement page 65 for actual Heparins Utilized and Dosage Adherence	I: N=1181 C: N=1050 Total = 2231	REMAP-CAP Dosed according to local hospital policy, practice, and guidelines for treatment of venous thromboembolism For UFH, suggested target for aPTT of 1.5 to 2.5 times the upper limit of normal or therapeutic anti-Xa levels. Low molecular weight heparin dosed according to patient weight.	ACTIV-4a LMWH dosed according to patient weight and creatinine clearance For UFH, suggested target of anti-Xa of 0.3-0.7 IU/ml or aPTT 1.5 to 2.5 times the upper limit of normal	ATTACC LMWH dosed according to patient weight and creatinine clearance according to local practice and policy For UFH, suggested target of aPTT 1.5 to 2.5 times the upper limit of normal or therapeutic anti-Xa levels	REMAI Up to ' hospita whiche first. For ICL therap anticoe could k discont dischar
	C: Usual-care thromboprophylaxis REMAP-CAP & ATTACC: Standard venous thromboprophylaxis according to local guidelines or usual practice ACTIV-4a: Any one of enoxaparin, dalteparin, tinzaparin, fondaparinux, or heparin according to local preference		REMAP-CAP Dose of chosen agent should not be sufficient to result in therapeutic anticoagulation	ACTIV-4a Dose of agent specified to be consistent with guidelines for low dose thromboprophylaxis	ATTACC Dose of chosen agent should not be more than half of the approved therapeutic dose for the treatment of venous thromboembolism	REMAI Up to ' hospita whiche first After tl decisio thromk are at c treating

Spyropoulos, 2021	I: therapeutic-dose LMWH (enoxaparin)	I: N= 129	I: 1 mg/kg subcutaneously twice daily if CrCl was 30 mL/min/1.73 m ² or greater or 0.5 mg/kg twice daily if CrCl was 15-29 mL/min/ 1.73 m ²	Study c hospita
HEP-COVID Randomized Open Label Clinical Trial	C: institutional standard prophylactic dose or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis	C: N= 124 Total = 253	C: could include UFH, up to 22 500 IU subcutaneously (divided twice or thrice daily); enoxaparin, 30 mg or 40 mg subcutaneously once or twice daily (weight based enoxaparin 0.5 mg/kg subcutaneously twice daily was permitted but strongly discouraged); or dalteparin, 2500 IU or 5000 IU subcutaneously daily	
Sholzberg, 2021	I: therapeutic heparin (LMWH or UFH) – Enoxaparin, dalteparin, fondaparinux, tinzaparin, UFH	I: N= 228 C: N= 237	Specific dosages specified in trial protocol for each type of heparin, depending on creatinine clearance and BMI. (see Table 1 and 2 supplementary file)	Therap Mean (Mediar
RAPID Randomised Open Label Clinical trial	C: standard prophylactic dose heparins (LMWH or UFH) – Enoxaparin, dalteparin, fondaparinux, tinzaparin, UFH	Total = 465		
Marcos, 2021	I: bemiparin	I: N= 33 C: N= 33	I: 115 IU/Kg once daily, adjusted to body weight (7,500 IU for patients between 50-70 Kg; 10,000 IU for patients weighing >70-100 Kg; 12,500 IU for patients who weighed >100 Kg).	The as indepe thromk case of it was a the stu
Randomised Open Label Clinical Trial	C: standard prophylaxis with subcutaneous bemiparin	Total: 66	C: 3,500 IU once daily	

Therapeutic dose vs intermediate/standard prophylactic dose – DOAC

Lopes, 2021 ACTION Randomised Open Label Clinical trial	I: therapeutic anticoagulation Clinically stable patients = oral rivaroxaban Clinically unstable patients = subcutaneous enoxaparin or intravenous UFH	I: N= 311 C: N= 304 Total: 615	I: Clinically stable patients = 20 mg once daily. A reduced dose of 15 mg once daily was used in patients with a creatinine clearance of 30–49 mL/min or those taking azithromycin. Clinically unstable patients = subcutaneous enoxaparin at a dose of 1 mg/kg twice per day, intravenous unfractionated heparin at a dose to achieve a target anti-Xa concentration (0.3–0.7 IU/mL) or a corresponding target activated partial thromboplastin time (1.5–2.5 times the mean normal value). Unfractionated heparin was the preferred option for patients with renal dysfunction or disseminated intravascular coagulation. When these patients became stable, they were transitioned to oral rivaroxaban (20 mg or 15 mg).	All patients continued on rivaroxaban
	C: standard prophylactic dose anticoagulation – standard venous thromboembolism prophylaxis with enoxaparin or UFH during hospitalisation. Patients in this group could receive therapeutic anticoagulation if they developed a definitive clinical indication or at the discretion of the investigator if a high clinical suspicion of a thromboembolic event was raised and a confirmatory test was not available.		C:?	

LMWH: low-molecular weight heparin; UFH: unfractionated heparin.

Table 2. Overview of composite outcomes and results per study

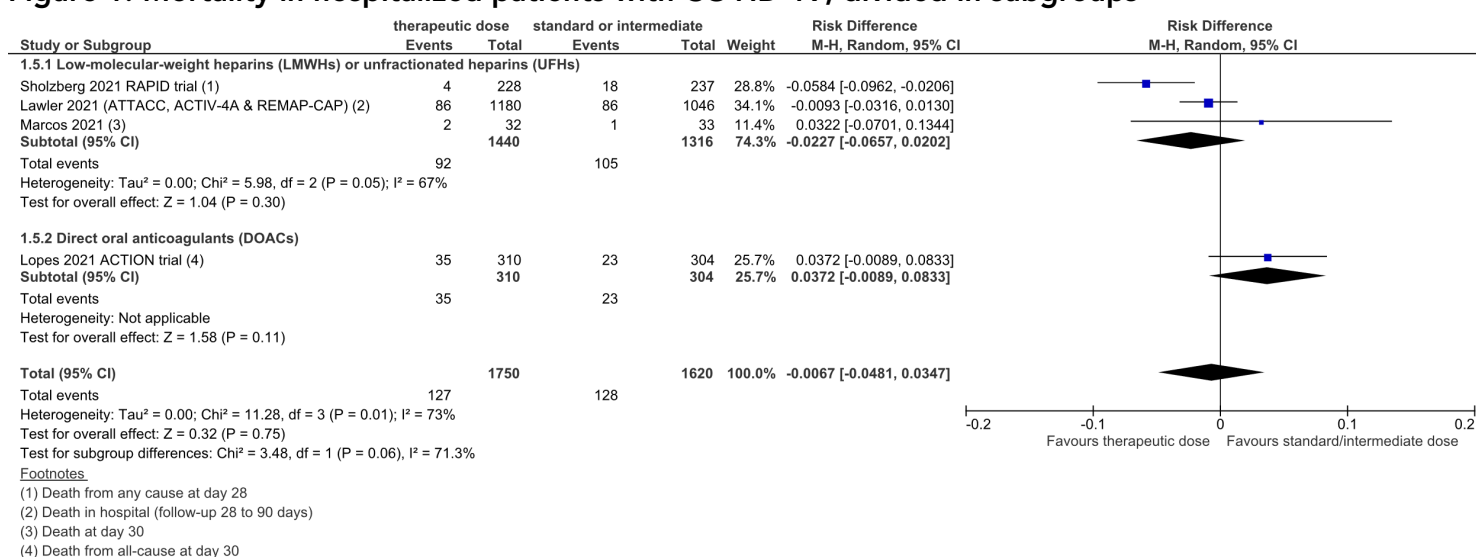
<i>Study</i>	<i>Primary composite outcome</i>	<i>Results</i>
Lawler (2021) Multiplatform trial	Organ support free days as evaluated on an ordinal scale that combined in-hospital death and the number of days free of cardiovascular or respiratory organ support up to day 21 among patients who survived to hospital discharge.	1. Because the majority of patients in the two treatment groups survived until hospital discharge without receipt of critical care–level organ support, the median value for organ support–free days was 22 in both groups. 2. Out of 1048 patients in the standard prophylactic dose heparin group, 801 (76.4%) survived until hospital discharge without organ support during the first 21 days, as compared to 939 of 1171 patients (80.2%) in the therapeutic dose heparin group. The RD was 3.8% in favor of the therapeutic dose group (95%CI 0.3% to 7.2%).
Sholzberg (2021) RAPID trial	1. A composite of ICU admission, non-invasive (bilevel or continuous positive airway pressure) or invasive mechanical ventilation, or death up to 28 days 2. A composite of death or any mechanical ventilation 3. A composite of death or ICU admission	1. In the therapeutic dose heparin group, 37 out of 228 (16.2%) patients reported the primary composite outcome, versus 52 out of 237 (21.9%) patients in the standard prophylactic dose heparin group. The RD was 5.7% in favor of the therapeutic dose heparin group (95%CI -12.8% to 1.4%). 2. In the therapeutic dose heparin group, 22 out of 228 (9.6%) patients reported the composite outcome, versus 37 out of 237 (15.6%) patients in the standard prophylactic dose heparin group. 3. In the therapeutic dose heparin group, 35 out of 228 (15.4%) patients reported the composite outcome, versus 49 out of 237 (20.7%) patients in the standard prophylactic dose heparin group.
Spyropoulos (2021) HEP-COVID trial	A composite of VTE, ATE, or death for the non-ICU stratum separately	In the therapeutic dose heparin group, 14 out of 84 (16.7%) patients reported the composite outcome, versus 31 out of 86 (36.1%) patients in the standard prophylactic dose heparin group. The RD was 19.4% in favor of the therapeutic dose heparin group (95%CI -32.3% to 6.5%).

Marcos (2021) BEMICOP trial	A composite of death, admission at ICU, need of mechanical ventilation support, development of moderate/severe acute respiratory distress syndrome and venous or arterial thrombosis within 10 days	In the therapeutic dose bemiparin group, 7 out of 32 (21.9%) patients reported the composite outcome, versus 6 out of 33 (18.2%) patients in the standard prophylactic dose bemiparin group. The RD was 3.7% in favor of the standard prophylactic dose bemiparin group (95%CI -15.8% to 23.1%).
Lopes (2021) ACTION trial	A composite outcome of time to death, duration of hospitalisation, or duration of supplemental oxygen use	The win ratio for the stable patients stratum was 0.84 (95%CI 0.57 to 1.21), indicating a worse outcome in the therapeutic dose group.

Results

1. Mortality

Figure 1: Mortality in hospitalized patients with COVID-19, divided in subgroups



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

A total of 92 out of 1440 (6.4%) patients died in the therapeutic dose group, versus 105 out of 1316 (8.0%) in the standard prophylactic/intermediate dose group. The pooled risk difference (RD) was 2.3% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -6.6% to 2.0%; figure 1). The corresponding NNT was 44. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure mortality was downgraded from high to **low** because of heterogeneity in the effect size (inconsistency, -1), and the confidence interval of the pooled RD crossing the lower threshold for clinical relevance (imprecision, -1).

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

A total of 35 out of 310 (11%) patients died in the therapeutic dose group, versus 23 out of 304 (8%) in the standard prophylactic/intermediate dose group. The pooled RD was 3.7% in favor of the standard prophylactic/intermediate dose group (95%CI -0.9% to 8.3%; figure 1). The corresponding NNT was 27. This was considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure mortality was downgraded from high to **low** because of the inclusion of a small number of patients admitted to the ICU (indirectness, -1), the inclusion of a single study and the confidence interval of the pooled RD crossing the upper threshold for clinical relevance (imprecision, -1).

Total group

Overall, 127 out of 1750 (7.3%) patients died in the therapeutic dose group, versus 128 out of 1620 (7.9%) in the standard prophylactic/intermediate dose group. The pooled RD was 0.7% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -4.8% to 3.5%; figure 1). The corresponding NNT was 149. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure mortality was downgraded from high to **very low** because of heterogeneity in effect size (inconsistency, -1), and the confidence interval of the pooled RD crossing both thresholds (upper and lower) for clinical relevance (imprecision, -2).

2. Length of hospital stay

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

None of the studies reported length of hospital stay in both study groups.

However, Lawler (2021) did report the length of hospital stay for the total group of patients. The median hospital length of stay for all patients was 5 days (interquartile range 3-10). Lawler (2021) also reported an adjusted (age, sex, site, D-dimer group, and time epoch) hazard ratio of the time-to-event endpoint length of hospital stay truncated at 28 days of 1.03 (95%CI 0.95 to 1.13) in favor of the group treated with a therapeutic dose anticoagulation.

Sholzberg (2021) reported the number of hospital-free days alive. The mean number of hospital-free days alive was 19.8 days (SD 7.3) in the therapeutic dose group versus 18.4 (SD 9.2) in the standard prophylactic dose group. The mean difference was 1.40 days (95%CI -0.11 to 2.91).

Marcos (2021) reported hospital discharge in the first 10 days. In the therapeutic dose group, 21 out of 32 patients (65.6%) were discharged, versus 26 out of 33 patients (78.8%) in the standard prophylactic dose group.

Level of evidence

The level of evidence could not be determined, as none of the studies reported on length of hospital stay.

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

Lopes (2021) reported length of hospital stay at the end of 30 days. The mean length of stay was 8.1 days (SD 7.2) for the therapeutic dose group, versus 7.8 days (SD 7.5) for the standard prophylactic dose group. The mean difference was 0.3 days (95%CI -0.86 to 1.46). This difference was not considered to be clinically relevant.

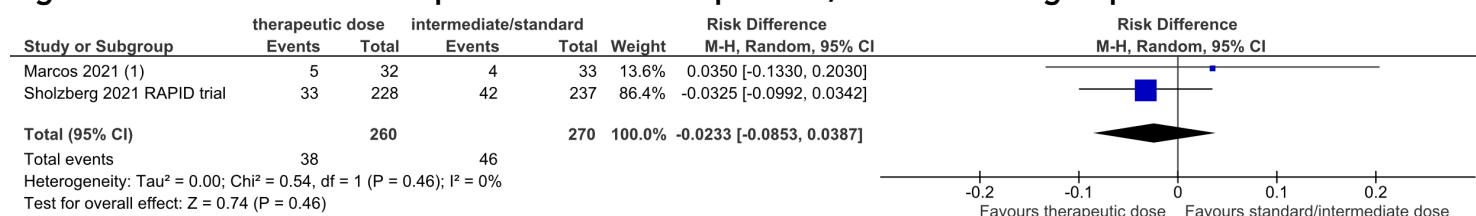
Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure length of hospital stay was downgraded from high to **moderate** because of the low number of patients (imprecision, -1).

3. ICU-admission (yes/no)

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Figure 2: ICU-admission in hospitalized COVID-19 patients, divided in subgroups.



Footnotes

(1) Need of ICU at day 30

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Sholzberg (2021) reported ICU-admission. 33 out of 228 (14.5%) patients in the therapeutic dose group were admitted to the ICU, versus 42 out of 237 (17.7%) in the standard prophylactic dose group.

Marcos (2021) reported the need of ICU at day 10 and day 30. At day 10, 4 out of 32 patients (12.5%) needed ICU in the therapeutic dose group, versus 4 out of 33 patients (12.1%) in the standard prophylactic dose group. At day 30, 5 out of 32 patients (15.6%) needed ICU in the therapeutic dose group, versus 4 out of 33 patients (12.1%) in the standard prophylactic dose group.

Taken together, the pooled RD was 2.3% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -8.5% to 3.9%, figure 2). The corresponding NNT was 43. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Lawler (2021) did not report ICU-admission.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure ICU-admission was downgraded from high to **low** because of the low number of events and the confidence interval around the pooled RD crossing the lower threshold for clinical relevance (imprecision, -2).

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

Lopes (2021) did not report information on ICU-admission.

4. Organ support

Organ support free days

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Sholzberg (2021) reported organ support free days alive. In the therapeutic dose group, patients had a mean of 25.8 (SD 6.2) organ support free days alive versus 24.1 (SD 8.8) days in the standard prophylactic dose group. The mean difference was 1.70 (95%CI 0.32 to 3.08) in favor of the therapeutic heparin group. This difference was not considered to be clinically relevant.

Lawler (2021) reported the organ support free days as evaluated on an ordinal scale that combined in-hospital death and the number of days free of cardiovascular or respiratory organ support up to day 21 among patients who survived to hospital discharge. Because the majority of patients in the two treatment groups survived until hospital discharge without receipt of critical care-level organ support, the median value for organ support-free days was 22 in both groups. Out of 1048 patients in the standard prophylactic dose group, 801 (76.4%) survived until hospital discharge without organ support during the first 21 days, as compared to 939 of 1171 patients (80.2%) in the therapeutic dose group. The RD was 3.8% in favor of the therapeutic dose group (95%CI 0.3% to 7.2%). However, no conclusions can be drawn based on this data.

Marcos (2021) did not report organ support free days as a separate outcome that matched how the working group defined it a priori, but solely as part of the primary composite outcome.

Level of evidence

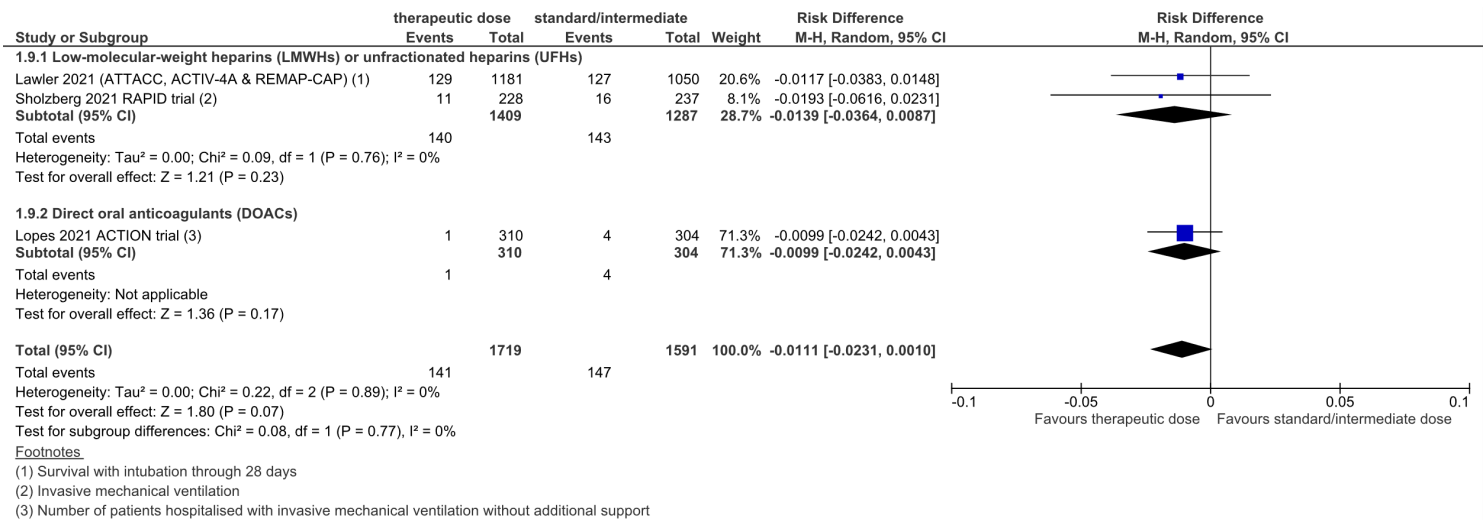
The level of evidence regarding the outcome measure organ support free days (based on data from Sholzberg (2021)) was downgraded from high to **moderate** because of the confidence interval around the mean difference crossing the upper threshold for clinical relevance (imprecision, -1).

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

Lopes (2021) did not report organ support free days.

Organ support (intubation or mechanical ventilation)

Figure 3: intubation or mechanical ventilation in hospitalized COVID-19 patients, divided in subgroups.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Lawler (2021) originally reported survival without intubation through 28 days. This was recalculated to survival with intubation through 28 days.

A total of 140 out of 1409 (9.9%) patients received intubation or invasive mechanical ventilation in the therapeutic dose group, versus 143 out of 1287 (11.1%) in the standard prophylactic/intermediate dose group. The pooled risk difference (RD) was 1.4% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -3.6% to 0.9%; figure 3). The corresponding NNT was 72. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure organ support (intubation or mechanical ventilation) was downgraded from high to **moderate**, because of the small number of events (imprecision, -1).

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

A total of 1 out of 310 (0.3%) patients received invasive mechanical ventilation without additional support in the therapeutic dose group, versus 4 out of 304 (1.3%) in the standard prophylactic/intermediate dose group. The pooled risk difference (RD) was 1.0% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -2.4% to 0.4%; figure 3). The corresponding NNT was 101. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure organ support (intubation or mechanical ventilation) was downgraded from high to **moderate**, because of the small number of events (imprecision, -1).

Total group

A total of 141 out of 1719 (8.2%) patients received intubation or invasive mechanical ventilation in the therapeutic dose group, versus 147 out of 1591 (9.2%) in the standard prophylactic/intermediate dose group. The pooled risk difference (RD) was 1.1% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -2.3% to 0.1%; figure 3). The corresponding NNT was 90. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure organ support (intubation or mechanical ventilation) was downgraded from high to **moderate**, because of the small number of events (imprecision, -1).

5. Venous thromboembolism

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Sholzberg (2021) reported the **number of patients** with venous thromboembolism (consisting of deep vein thrombosis and pulmonary embolism). In the therapeutic dose group, 2 out of 228 patients (0.9%) developed venous thromboembolism, versus 6 out of 237 (2.5%) in the standard prophylactic dose group. The RD was 1.7% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -4.0% to 0.7%). The corresponding NNT was 61. This difference was not considered to be clinically relevant.

Lawler (2021) and Marcos (2021) did not report the number of patients with venous thromboembolism.

However, Lawler (2021) did report the number of **events** for deep venous thrombosis and pulmonary embolism separately. In the therapeutic dose group 6 events for deep venous thrombosis were reported, versus 7 events in the standard prophylactic dose group. For pulmonary embolism, 10 events were reported in the therapeutic dose group, versus 19 events in the standard prophylactic dose group.

Level of evidence

The level of evidence (based on data from Sholzberg (2021)) regarding the outcome measure venous thromboembolism was downgraded from high to **very low** because of the open-label study design (risk of bias, -1), the inclusion of one study with a small number of events (imprecision, -2).

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

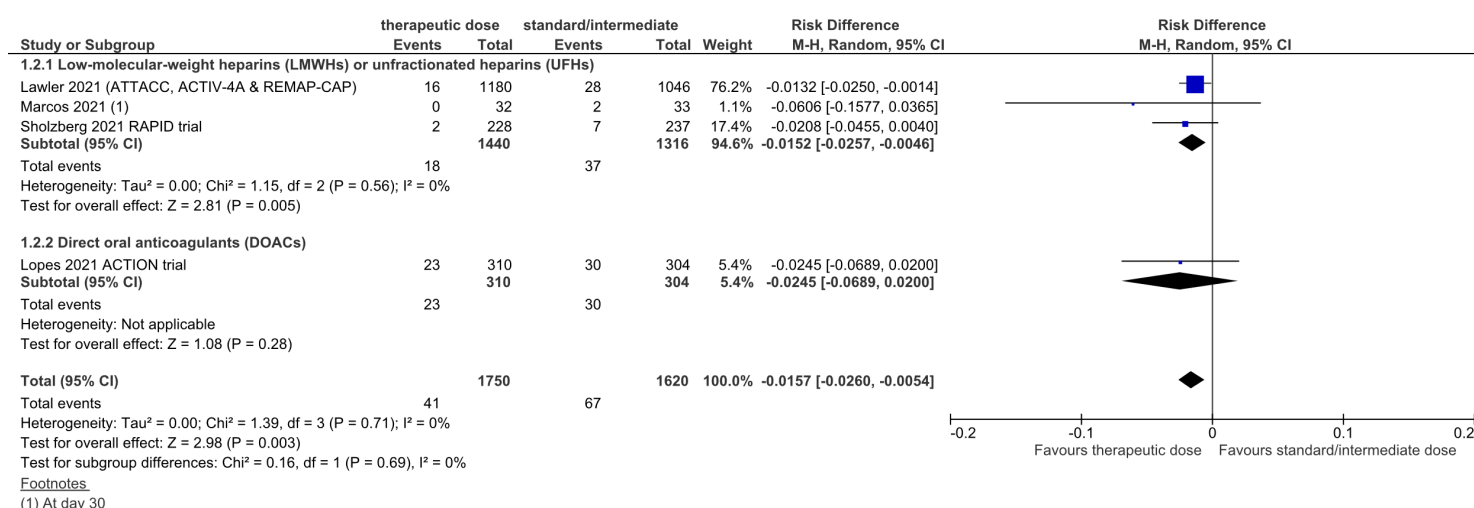
Lopes (2021) reported the number of patients with venous thromboembolism (consisting of deep vein thrombosis and pulmonary embolism). 11 out of 310 (3.6%) patients in the therapeutic dose group versus 18 out of 304 (5.9%) patients in the standard prophylactic dose group developed venous thromboembolism. The RD was 2.4% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -5.7% to 1.0%). The corresponding NNT was 42. This difference was not considered to be clinically relevant.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure venous thromboembolism was downgraded from high to **very low** because of the open-label study design (risk of bias, -1), the inclusion of patients admitted to the ICU (indirectness, -1), the inclusion of only one study with a limited number of events and the confidence interval around the RD crossing the lower threshold for clinical relevance (imprecision, -1).

Thromboembolic complications (VTE/ATE)

Figure 4: thromboembolic complications in hospitalized COVID-19 patients, divided in subgroups.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

Lawler (2021) reported the number of patients with an in-hospital thrombotic event (defined as pulmonary embolism, myocardial infarction, ischemic cerebrovascular event, systemic arterial thromboembolism, and deep venous thrombosis): 16 out of 1180 (1.5%) patients experienced an in-hospital thrombotic event in the therapeutic dose group, versus 28 out of 1046 (2.7%) in the standard prophylactic dose group.

Sholzberg (2021) reported venous and arterial thromboembolism separately. When combined, 2 out of 228 (0.9%) patients developed VTE/ATE in the therapeutic dose heparin group, versus 7 out of 237 (3.0%) patients in the standard prophylactic dose heparin group.

Marcos (2021) reported arterial and venous thromboembolism (ATE/VTE) combined in one outcome measure at day 10 and day 30. At day 10, none of the patients in the intervention group developed ATE/VTE, versus 1 out of 33 patients (3.0%) in the control group. At day 30, none of the patients in the intervention group had developed ATE/VTE, versus 2 out of 33 patients (6.1%) in the control group.

Overall, the pooled RD was 1.5% in favor of the therapeutic dose heparin group (95%CI -2.6% to 0.5%, figure 4). The NNT was 66. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure thromboembolic complications was downgraded from high to **low** because of the open-label study designs (risk of bias, -1), and the small number of events (imprecision, -1).

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

Lopes (2021) also reported the number of patients with the composite thrombotic outcome (consisting of venous thromboembolism – deep vein thrombosis and pulmonary embolism, myocardial infarction, ischemic stroke, and major adverse limb event). 23 out of 310 (7.4%) patients in the therapeutic dose group versus 30

out of 304 (9.9%) patients in the standard prophylactic dose group reported the composite thrombotic outcome. The RD was 2.5% in favor of the therapeutic dose DOAC group (95%CI -6.9% to 2.0%, figure 4). The NNT was 41. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure thromboembolic complications was downgraded from high to **very low** because of the open-label study design (risk of bias, -1), the inclusion of patients admitted to the ICU (indirectness, -1), and the confidence interval around the RD crossing the lower threshold for clinical relevance (imprecision, -1).

Total group

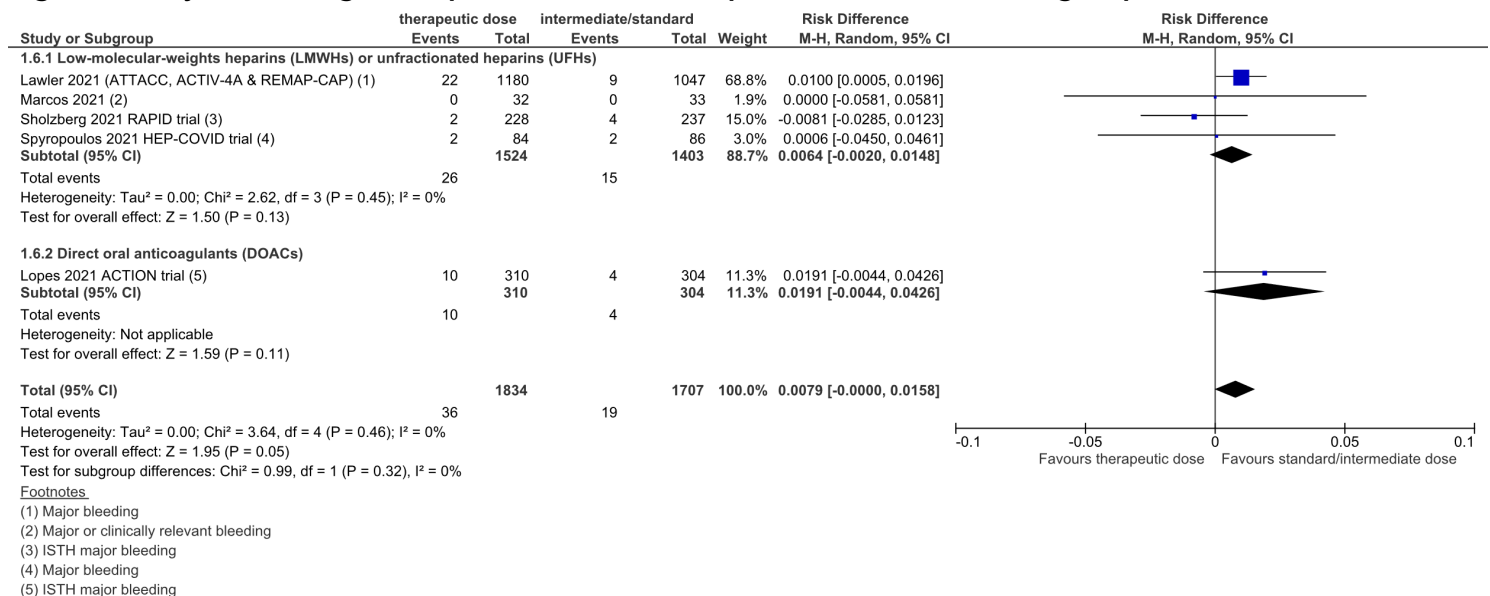
In total, 41 out of 1750 (2.3%) patients in the therapeutic dose group developed thromboembolic complications, versus 67 out of 1620 (4.1%) patients in the standard prophylactic/intermediate dose group. The pooled RD was 1.6% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -2.6% to -0.5%; figure 4). The corresponding NNT was 64. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure thromboembolic complications was downgraded from high to **low** because of the open-label study designs (risk of bias, -1), and the low number of events (imprecision, -1).

6. Major bleeding

Figure 5: Major bleeding in hospitalized COVID-19 patients, divided in subgroups.



Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Therapeutic dose LMWHs/UFHs vs intermediate/standard prophylactic dose anticoagulation LMWHs/UFHs

In total, 26 out of 1524 (1.7%) patients in the therapeutic dose group developed major bleeding, versus 15 out of 1403 (1.1%) patients in the standard prophylactic/intermediate dose group. The pooled RD was 0.6% in favor of the standard prophylactic/intermediate dose group (95%CI -0.2% to 1.5%; figure 5). The

corresponding NNH was 156. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure major bleeding was downgraded from high to **low** because of the open-label study designs (risk of bias, -1), and the low number of cases (imprecision, -1).

Therapeutic dose DOACs vs intermediate/standard prophylactic dose LMWHs/UFHs

In total, 10 out of 310 (3%) patients in the therapeutic dose group developed major bleeding, versus 4 out of 304 (1%) patients in the standard prophylactic/intermediate dose group. The RD was 1.9% in favor of the standard prophylactic/intermediate dose group (95%CI -0.4% to 4.3%, figure 5). The corresponding NNH was 52. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure major bleeding was downgraded from high to **very low** because of the open-label study design (risk of bias, -1), heterogeneity in the study population (indirectness, -1), inclusion of one study with a low number of cases (imprecision, -1).

Total group

In total, 36 out of 1834 (2.0%) patients in the therapeutic dose group developed major bleeding, versus 19 out of 1707 (1.1%) patients in the standard prophylactic/intermediate dose group. The pooled RD was 0.8% in favor of the standard prophylactic/intermediate dose group (95%CI 0.0% to 1.6%; figure 5). The corresponding NNH was 127. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure major bleeding was downgraded from high to **low** because of the open-label study designs (risk of bias, -1), and the low number of events (imprecision, -1).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the efficacy and safety of anticoagulation therapy in COVID-19 patients admitted to the hospital (not ICU)?

PICO 1

P: all adult COVID-19 patients admitted to the hospital (not ICU) who are not already on chronic therapeutic anticoagulants

I: therapeutic dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)

C: standard prophylactic dose or intermediate dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin) or no use of standard prophylactic dose or intermediate dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)

O: mortality, major bleeding, venous thromboembolism, thromboembolic complications (venous and arterial thrombotic complications combined), length of hospital stay, ICU-admission (yes/no) and organ support free days

PICO 2

P: all adult COVID-19 patients admitted to the hospital (not ICU) who are not already on chronic therapeutic anticoagulants

I: intermediate dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)

C: standard prophylactic dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin) or no use of standard prophylactic dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)

O: mortality, major bleeding, venous thromboembolism, thromboembolic complications (venous and arterial thrombotic complications combined), length of hospital stay, ICU-admission (yes/no) and organ support free days

When possible subgroup analyses were performed to evaluate the efficacy and safety of the different types of anticoagulant.

We searched for standard dose of prophylaxis and intermediate dose of prophylaxis; the latter is typically a doubling of the standard dose of prophylaxis.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered mortality, venous thromboembolism, thromboembolic complications (venous and arterial thrombotic complications combined) and major bleeding as critical outcome measures for decision making; and length of hospital stay, ICU-admission (yes/no), and organ support as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define organ support but used the definitions used in the studies.

The working group defined a risk difference of 3% as a minimal clinically (patient) important difference for mortality, venous thromboembolism, thromboembolic complications (venous and arterial thrombotic complications combined) and major bleeding; 3 days for length of hospital stay and organ support free days; and a risk difference of 5% for ICU-admission (yes/no) and a risk difference of 5% for organ support (yes/no).

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 18th 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 686 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- randomized controlled trial (RCT)
- peer reviewed and published in indexed journal or pre-published
- comparing treatment with

1. a therapeutic dose of anticoagulant (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin) with a standard prophylactic dose, intermediate dose, or no dose of anticoagulant (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)
 2. an intermediate dose of anticoagulant (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin) with a standard prophylactic dose or no dose of anticoagulant (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)
- in non-critically ill patients with COVID-19
 - <10% of patients admitted to the ICU.

Fourteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and five studies were included.

Results

Five studies were included in the analysis of the literature. All studies investigated a therapeutic dose anticoagulant versus standard prophylactic or intermediate dose anticoagulant in COVID-19 patients admitted to the hospital (PICO 1). No studies were found that investigated intermediate dose anticoagulant versus standard prophylactic dose anticoagulant in COVID-19 patients admitted to the hospital (PICO 2). One of the studies included a small number of patients admitted to the ICU. Subgroups were made based on the type of anticoagulant used: low-molecular-weight heparins (LMWHs) and unfractionated heparins (UFHs), or direct oral anticoagulants (DOACs). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 10-02-2022

Beoordeeld op geldigheid : 09-02-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodríguez C, Hunt BJ, Monreal M. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.

Lawler, P.R., et al., The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators (2021) Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa2105911.

Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, de Aveiro Morata J, Ramacciotti E, de Aquino Martins P, de Oliveira AL, Nunes VS, Ritt LEF, Rocha AT, Tramuja L, Santos SV, Diaz DRA, Viana LS, Melro LMG, de Alcântara Chaud MS, Figueiredo EL, Neuenschwander FC, Dracoulakis MDA, Lima RGSD, de Souza Dantas VC, Fernandes ACS, Gebara OCE, Hernandez ME, Queiroz DAR, Veiga VC, Canesin MF, de Faria LM, Feitosa-Filho GS, Gazzana

MB, Liporace IL, de Oliveira Twardowsky A, Maia LN, Machado FR, de Matos Soeiro A, Conceição-Souza GE, Armaganijan L, Guimarães PO, Rosa RG, Azevedo LCP, Alexander JH, Avezum A, Cavalcanti AB, Berwanger O; ACTION Coalition COVID-19 Brazil IV Investigators. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2253-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34097856; PMCID: PMC8177770.

Marcos M, Carmona-Torre F, Vidal Laso R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, Jimenez-Yuste V, Schwartz J, Llamas P, Alegre F, Sádaba B, Núñez-Córdoba J, Yuste JR, Fernández-García J, Lecumberri R. Therapeutic vs. prophylactic bempiparin in hospitalized patients with non-severe COVID-19 (BEMICOP): an open-label, multicenter, randomized trial. *Thromb Haemost*. 2021 Oct 12. doi: 10.1055/a-1667-7534. Epub ahead of print. PMID: 34638151.

Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Sep 25;4(7):1178–91. doi: 10.1002/rth2.12439. Epub ahead of print. PMID: 33043231; PMCID: PMC7537137.

Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ní Áinle F, Alomran F, Alayed K, Alsheef M, AlSumait F, Pompilio CE, Sperlich C, Tangri S, Tang T, Jaksa P, Suryanarayan D, Almarshoodi M, Castellucci L, James PD, Lillicrap D, Carrier M, Beckett A, Colovos C, Jayakar J, Arsenault MP, Wu C, Doyon K, Andreou ER, Dounaevskaia V, Tseng EK, Lim G, Fralick M, Middeldorp S, Lee AYY, Zuo F, da Costa BR, Thorpe KE, Negri EM, Cushman M, Jüni P; RAPID Trial investigators. Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Jul 12:2021.07.08.21259351. doi: 10.1101/2021.07.08.21259351. Update in: *BMJ*. 2021 Oct 14;375:n2400. PMID: 34268513; PMCID: PMC8282099.

Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, Mignatti A, Gianos E, Cohen M, Sharifova G, Lund JM, Tafur A, Lewis PA, Cohoon KP, Rahman H, Sison CP, Lesser ML, Ochani K, Agrawal N, Hsia J, Anderson VE, Bonaca M, Halperin JL, Weitz JI; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Oct 7:e216203. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203. Epub ahead of print. PMID: 34617959; PMCID: PMC8498934.

Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertoletti L, Douplat M, Dargaud Y, Grange C, Lobbes H, Provencher S, Lega JC. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*. 2021 Oct;76(10):970-979. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33622981; PMCID: PMC7907632.

Tromboseprofylaxe op de Intensive Care

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van tromboseprofylaxe bij COVID-19 patiënten op de intensive care?

Aanbeveling

Geef een standaard profylactische dosis antistolling aan patiënten met COVID-19 op de intensive care.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten tussen 1) behandeling met therapeutische dosis antistolling versus standaard of intermediaire dosis tromboseprofylaxe, en 2) behandeling met intermediaire dosis tromboseprofylaxe versus standaard dosis tromboseprofylaxe, bij patiënten met COVID-19 op de intensive care (IC). Tot op heden zijn 3 RCTs gevonden die de vergelijking in de eerste PICO – therapeutische dosis versus profylactische of intermediaire dosis - hebben onderzocht. Er is één studie gevonden, waarvan de resultaten op twee meetmomenten in twee artikelen beschreven werden, die de vergelijking in de tweede PICO – intermediaire dosis versus profylactische dosis - heeft onderzocht. Tabel 1 geeft een overzicht van voorbeelddoseringen voor drie soorten *low-molecular-weight* heparines (LMWHs).

Tabel 1. Voorbeelddoseringen voor de meest gebruikte LMWHs in Nederland

	Doseringen		
	Nadroparine	Dalteparine	Enoxaparine
Standaard profylactische dosering	2850 IU eenmaal daags	2500 IU eenmaal daags	20 mg eenmaal daags
Intermediair profylactische dosering	5700 IU eenmaal daags (of 2 dd 2850 IU)	5000 IU eenmaal daags	40 mg eenmaal daags
Therapeutische dosering	11.400 IU per dag voor gewicht tussen 50 en 70 kg; 15.200 IU per dag voor gewicht boven de 70 kg; en 17.100 IU per dag voor gewicht boven de 90 kg	200 IU per kg per dag met een maximum van 18.000 IU per dag	1,5 mg per kg per dag of 1,0 mg tweemaal daags

LMWH, *low-molecular-weight heparin*; IU, *International Unit*.

Cruciale uitkomstmaten

Voor de cruciale uitkomstmaten mortaliteit, veneuze trombo-embolie, en het aantal dagen vrij van mechanische ventilatie is het op basis van de gevonden resultaten onzeker of het gebruik van een therapeutische dosis antistolling zou kunnen resulteren in een verschil in deze uitkomstmaten, vergeleken

met een profylactische dosis antistolling. Hetzelfde geldt voor de vergelijking tussen een intermediaire dosis en profylactische dosis antistolling. De bewijskrachten voor beide vergelijkingen waren voor deze drie uitkomstmaten *zeer laag*.

Voor trombo-embolische complicaties samengenomen (arteriële en veneuze trombo-embolie) werd gevonden dat behandeling met een therapeutische dosis antistolling mogelijk kan resulteren in een reductie in trombo-embolische complicaties vergeleken met een profylactische dosis antistolling. De bewijskracht hiervoor was *laag*. Het is onduidelijk of een intermediaire dosis antistolling zou kunnen leiden tot een verschil in trombo-embolische complicaties vergeleken met een profylactische dosis antistolling. De bewijskracht was *zeer laag*.

Behandeling met therapeutische dosis antistolling zou kunnen resulteren in geen tot een klein verschil in ernstige bloedingen vergeleken met een profylactische of intermediaire dosis antistolling. De bewijskracht hiervoor was *laag*. Het is onduidelijk of behandeling met een intermediaire dosis antistolling zou ook kunnen resulteren in een verschil in ernstige bloedingen vergeleken met een profylactische dosis antistolling. De bewijskracht hiervoor was *zeer laag*.

Belangrijke uitkomstmaten

Voor de belangrijke uitkomstmaat duur van ziekenhuisopname is het onduidelijk of behandeling met een therapeutische dosis antistolling zou kunnen resulteren in een verschil in de duur van ziekenhuisopname vergeleken met een profylactische dosis antistolling. De bewijskracht hiervoor was *zeer laag*. Er is geen bewijs gevonden voor het effect van een intermediaire dosis antistolling vergeleken met een profylactische dosis antistolling op de duur van ziekenhuisopname. Voor de duur van IC opname is het ook onduidelijk of behandeling met een therapeutische dosis antistolling zou kunnen resulteren in een verschil in de duur van IC opname vergeleken met een profylactische dosis antistolling. Hetzelfde geldt voor de vergelijking tussen een intermediaire dosis antistolling vergeleken met een profylactische dosis antistolling. De bewijskracht voor beide vergelijkingen was *zeer laag*.

Er is geen bewijs gevonden voor het effect van een therapeutische dosis antistolling vergeleken met een profylactische dosis antistolling op orgaan support anders dan mechanische ventilatie. Het is onduidelijk of behandeling met een intermediaire dosis antistolling vergeleken met een profylactische dosis antistolling zou kunnen resulteren in een verschil in orgaan support anders dan mechanische ventilatie, meer specifiek nier vervangende therapie. De bewijskracht hiervoor was *zeer laag*.

Er is geen bewijs gevonden voor het effect op het aantal dagen vrij van orgaan ondersteuning anders dan mechanische ventilatie voor de vergelijking tussen 1) een therapeutische dosis antistolling vergeleken met een profylactische dosis antistolling, en 2) een intermediaire dosis antistolling vergeleken met een profylactische dosis antistolling. Voor de uitkomstmaten heparine geïnduceerde trombocytopenie en cumulatieve transfusie zijn geen resultaten beschreven in de geselecteerde studies.

Interpretatie

De interpretatie van de studies is om meerdere redenen complex. De INSPIRATION studie komt qua populatie niet overeen met de Nederlandse populatie op de Intensive Care Unit (ICU), gezien het relatief

lage percentage invasieve beademing (dat samengenomen met non-invasieve beademing rond de 50% lag) en de lage APACHE II score van de geïnccludeerde patiënten (mediaan 8, IQR 5-11). In de multiplatform studie van Goligher (2021) is dit percentage ook laag, maar daar kregen patiënten *high flow nasal oxygen* of *non invasive ventilation* en slechts 1,5% van de patiënten zuurstof via masker of *low flow nasal oxygen*. Ook was de APACHE II score beduidend hoger (mediaan 14, IQR 8-21), hetgeen meer in lijn is met de Nederlandse situatie op de ICU. De studie van Lemos (2020) uit Brazilië met tweemaal 10 patiënten is heel klein en daarom niet representatief. Met betrekking tot bepaalde subgroepen, zoals leeftijd of D-dimeer niveau bij presentatie, kon geen onderscheid worden gevonden in de analyse van de studies. Daarom konden geen aanbevelingen worden gedaan voor deze subgroepen. Alle cruciale uitkomsten waren secundaire uitkomsten in de studies. De studies hadden samengestelde primaire eindpunten die onderling onvergelijkbaar bleken. Zo werden bijvoorbeeld non-invasieve en invasieve beademing samen genomen, of sterfte en trombotische complicaties. Door deze verschillende samengestelde uitkomstmaten kon deze data niet gepoold worden. Een ander belangrijk punt van overweging is het feit dat de behandeling van patiënten met COVID-19 in 2021 in Nederland veranderd is ten opzichte van 2020, het jaar waarin de studies zijn verricht. Zo is er nu standaardbehandeling met IL-6 remmers en monoklonale antistoffen. In verschillende van de gevonden studies kreeg een substantieel deel van de patiënten bijvoorbeeld geen behandeling met steroïden en werd slechts een kleine minderheid behandeld met IL-6 remmers. Alle studies hadden een zogenaamd 'open label design', waardoor bias kan zijn opgetreden bij zachtere uitkomstmaten als veneuze trombo-embolie en bloeding. De artsen wisten welke behandeling een patiënt kreeg, hetgeen de klinische verdenking en diagnostische strategie heeft kunnen beïnvloeden. Eindpunten werden slechts deels centraal of lokaal geadjudiceerd, waardoor de validiteit van de diagnose longembolie (overgrote meerderheid van de trombotische events) niet in alle studies is na te gaan. De inclusiecriteria tussen de studies waren ook erg wisselend, met soms -maar niet altijd - selectie van patiënten met hoge tot zeer hoge D-dimeerwaarden. Patiënten met een van tevoren ingeschat hoog bloedingsrisico werden uitgesloten. De incidentie van bloedingscomplicaties zou daarom bij toepassing van therapeutische antistolling in de dagelijkse praktijk hoger kunnen uitvallen. Naast beademing was er voor andere orgaanondersteuning (zoals nierfunctievervangende therapie en extracorporele membraanoxygenatie (ECMO)) alleen literatuur beschikbaar met een zeer lage bewijskracht. Wat betreft veiligheid was er alleen rapportage van bloedingen en niet van cumulatieve transfusie, en kan er niet uitgesloten worden dat er een onderrapportage is geweest van milde bloedingscomplicaties. Ook is er geen data gerapporteerd over het voorkomen van van heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Dit alles maakt dat er nog kennislacunes zijn. Het zal moeten blijken of resultaten van nieuwe studies de conclusies van de samenvatting van de literatuur zullen veranderen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het doel van toedienen van antistolling is het voorkómen van veneuze en, in mindere mate, arteriële trombose. Er is geen verschil in toediening of impact van de profylactische of intermediaire versus de therapeutische dosis LMWH; beide worden op dezelfde manier subcutaan geïnjecteerd. Er zijn geen subgroepen met andere uitkomsten gevonden.

Patiënten die een behandeling met medicijnen voor antistolling krijgen vinden complete en eenduidige informatievoorziening belangrijk, o.a. over de indicatie en de veiligheid en risico's van de behandeling (onderwerpen die van belang zijn in de communicatie met patiënten zijn terug te vinden in de Landelijke Transmurale Afspraak antistollingszorg (<https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten>)).

Kosten (middelenbeslag)

Er is geen doorslaggevend verschil in de kosten voor de profylactisch of therapeutisch gedoseerde LMWH of ongefractioneerde heparine.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Door de opzet en uitkomsten van de onderzochte studies is geen definitief bewijs gevonden voor de cruciale uitkomsten. Het was volgens de werkgroep onzeker of het gebruik van therapeutische of intermediaire dosis antistolling tot een klinisch relevant verschil in cruciale uitkomsten zou leiden.

Rationale van de aanbeveling

De individuele studies rapporteerden vaak gecombineerde uitkomstmaten, waarbij (niet-invasieve) beademing, IC opnameduur, trombotische complicaties, ECMO, nierfunctievervangende therapie en sterfte in verschillende combinaties waren samengenomen. Bij de analyses van de individuele eindpunten bleek het voordeel van therapeutische antistolling onzeker te zijn of onder de van tevoren vastgestelde grens van klinische relevantie te liggen ten opzichte van een profylactische of intermediaire dosis antistolling. Ook bleek het voordeel van een intermediaire dosis antistolling onzeker te zijn of onder de van tevoren vastgestelde grens van klinische relevantie te liggen ten opzichte van een profylactische dosis antistolling. Eerder waren voor de Nederlandse situatie geen grenzen van klinische relevantie vastgesteld voor het instellen van tromboseprofylaxe. De werkgroep heeft zich bij het vaststellen van die grenzen geconformeerd aan de grenzen voor sterfte en IC opname, zoals vastgesteld door de werkgroep voor medicamenteuze behandeling van COVID-19. De grens voor een klinisch relevant verschil in trombotische complicaties werd indirect afgeleid uit de ACCP richtlijn tromboseprofylaxe uit 2012. Uit de onderzochte studies bleek ook dat therapeutische antistolling niet klinisch relevant meer schade berokkende dan een profylactische of intermediaire dosis: het optreden van bloedingen is mogelijk niet klinisch relevant verschillend tussen de groepen. De werkgroep kwam tot de conclusie dat er op grond van de onderzochte studies onvoldoende grond is om een therapeutische of een intermediair profylactische dosis antistolling te adviseren boven een standaard profylactische dosering antistolling voor patiënten met COVID-19 op de intensive care.

Onderbouwing

Achtergrond

Ondanks tromboseprofylaxe en een verbeterde behandeling van COVID-19 komen trombotische complicaties nog frequent voor, met een geschatte incidentie van 23-28% in ICU patiënten en 7-9% in afdelingspatiënten (Jiménez, 2021; Tan, 2021; Nopp, 2021). Het is niet bekend wat de beste dosis van tromboseprofylaxe is (laag, intermediair of therapeutisch). Mede hierdoor verschillen ziekenhuisprotocollen.

Conclusies / Summary of Findings

1. Mortality

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with therapeutic dose of anticoagulation on mortality when compared to standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Sources:</i> Goligher, 2021; Lemos, 2020.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with intermediate dose of prophylactic anticoagulation on mortality when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Source:</i> Sadeghipour, 2021.

2. Length of hospital or ICU stay

Length of hospital stay

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with therapeutic dose of anticoagulation on length of hospital stay when compared to standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Sources:</i> Lemos, 2020.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of intermediate dose of prophylactic anticoagulation when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation on length of hospital stay in adult COVID-19 patients admitted to the ICU.

Length of ICU stay

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with therapeutic dose of anticoagulation on length of ICU stay when compared to standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Sources:</i> Lemos, 2020.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with intermediate dose of prophylactic anticoagulation on length of ICU stay when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Source: Sadeghipour, 2021.</i>

3. Organ support

Ventilator-free days

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with therapeutic dose of anticoagulation on ventilator-free days when compared to standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Sources: Lemos, 2020.</i>

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with intermediate dose of prophylactic anticoagulation on ventilator-free days when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Source: Sadeghipour, 2021.</i>

Other organ support free days

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of therapeutic dose of anticoagulation when compared to standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation on other organ support free days in adult COVID-19 patients admitted to the ICU.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of intermediate dose of prophylactic anticoagulation when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation on other organ support free days in adult COVID-19 patients admitted to the ICU.

Organ support other than mechanical ventilation

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of therapeutic dose of anticoagulation when compared to standard prophylactic anticoagulation on organ support other than mechanical ventilation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with intermediate dose of prophylactic anticoagulation on organ support other than mechanical ventilation when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Source: Sadeghipour, 2021.</i>

4. Venous thromboembolism

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with therapeutic dose of anticoagulation on venous thromboembolism when compared to standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Source: Goligher, 2021.</i>

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with intermediate dose of prophylactic anticoagulation on venous thromboembolism when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Source: Sadeghipour, 2021.</i>

Thromboembolic complications (VTE/ATE)

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Low GRADE	Treatment with therapeutic dose of anticoagulation may result in a decrease in thromboembolic complications (VTE/ATE) when compared to standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Sources: Goligher, 2021.</i>

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with intermediate dose of prophylactic anticoagulation on thromboembolic complications (VTE/ATE) when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Source: Sadeghipour, 2021.</i>

5. Major bleeding

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Low GRADE	Treatment with therapeutic dose of anticoagulation may result in little to no difference in major bleedings when compared to standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Sources: Goligher, 2021; Lemos, 2020; Spyropoulos, 2021.</i>

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of treatment with intermediate dose of prophylactic anticoagulation on major bleedings when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation in adult COVID-19 patients admitted to the ICU. <i>Source: Sadeghipour, 2021.</i>

6. Heparin induced thrombocytopenia (HIT)

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of therapeutic dose of anticoagulation when compared to standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation on HIT in adult COVID-19 patients admitted to the ICU.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of intermediate dose of prophylactic anticoagulation when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation on HIT in adult COVID-19 patients admitted to the ICU.

7. Cumulative transfusion

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of therapeutic dose of anticoagulation when compared to standard prophylactic (or intermediate) dose of anticoagulation on cumulative transfusion in adult COVID-19 patients admitted to the ICU.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

- GRADE	No studies were found that could answer the question what the effect is of intermediate dose of prophylactic anticoagulation when compared to standard dose of prophylactic anticoagulation on cumulative transfusion in adult COVID-19 patients admitted to the ICU.

Samenvatting literatuur

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Spyropoulos (2021) describes a multicenter open label randomized clinical trial evaluating the effects of therapeutic-dose low-molecular-weight heparin vs institutional standard or intermediate prophylactic dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19. Patients were enrolled from March 8, 2020, through May 14, 2021, at 12 centers in the US. A total of 11649 patients were assessed for eligibility. Eligible patients consisted of hospitalized nonpregnant adults 18 years or older with COVID-19 diagnosed by nasal swab or serologic testing. Moreover, there was a requirement for supplemental oxygen per investigator judgment and a plasma D-dimer level greater than 4 times the upper limit of normal based on local laboratory criteria or a sepsis-induced coagulopathy score of 4 or greater. 257 patients were randomized into the therapeutic heparin dose group (n= 130) or standard/intermediate prophylactic heparin dose group (n = 127). 45 out of 129 patients in the therapeutic dose group were admitted to the ICU, versus 38 out of 124 in the standard prophylactic dose group. Treatment began after randomization and was stopped at hospital discharge or upon occurrence of a primary efficacy outcome, key secondary outcome, or principal safety outcome requiring study drug discontinuation. All patients without a primary or key secondary outcome event underwent lower extremity Doppler compression ultrasonography at hospital day 10 + 4 or at discharge if sooner. The length of follow-up was 30 ±2 days after randomization. For the primary efficacy outcome (venous thromboembolism, arterial thromboembolism or death) and major bleeding, patients were stratified based on intensive care unit (ICU) or non-ICU status. For all other outcomes, no stratification was performed. Patients in the therapeutic dose group had a mean age of 65.8 years (SD 13.9) versus 67.7 years (SD 14.1) in the standard prophylactic dose group and the small majority was male (52.7% in the intervention versus 54.8% in the control group). The study groups were comparable with respect to baseline characteristics.

Goligher (2021) describes an open-label, adaptive, multiplatform RCT (mpRCT). In this mpRCT, three platforms (REMAPCAP, ATTACC and ACTIV-4a) were integrated to evaluate therapeutic dose anticoagulation versus usual-care pharmacologic thromboprophylaxis in critically ill patients with COVID-19. Patients were recruited from different countries, e.g. the United Kingdom, United States, Canada, Brazil. Patients were

included in the mpRCT if they had a laboratory confirmed COVID-19 infection, they had severe COVID-19 (which was defined as COVID-19 that led to receipt of ICU-level respiratory or cardiovascular organ support in an ICU). A total of 1207 patients underwent randomization at 393 sites in 10 countries, until the pre-specified criterion for futility had been met. Patients were randomized to receive therapeutic dose anticoagulation with heparin (n=591) or usual-case thromboprophylaxis (n=616). After exclusion, 534 patients in the therapeutic dose group and 564 patients in the usual-care group were included in the primary analysis. The mean age of patients in the therapeutic dose group was 60.4 years (SD 13.1) versus 61.7 years (SD 12.5) in the usual-care group. The majority in both groups was male: 387 patients (72.2%) in the therapeutic dose group, versus 385 patients (67.9%) in the usual-care group. The study groups were comparable with respect to baseline characteristics.

Lemos (2020) describes a randomized, controlled, open-label, single-center, phase II study conducted in Brazil, evaluating therapeutic dose enoxaparin versus standard anticoagulant thromboprophylaxis in COVID-19 patients requiring mechanical ventilation. Adult patients (>18 years of age) were included in this study if they suffered from respiratory failure requiring mechanical ventilation and laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection. Twenty patients were randomized to receive therapeutic enoxaparin (n=10) or prophylactic anticoagulation (UFH and LMWH, n=10). All patients who were randomized were included in the primary analysis. The mean age of patients in the therapeutic dose group was 55 years (SD 10) versus 58 years (SD 16) in the prophylactic dose group. The majority was male: nine out of ten patients in the therapeutic dose group, versus seven out of ten patients in the prophylactic dose group. The study groups were comparable with respect to baseline characteristics.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) describes a multicenter open-label randomized clinical trial (INSPIRATION trial) comparing intermediate versus standard dose of prophylactic anticoagulation in adult patients with COVID-19 admitted to the ICU. Patients were recruited between July 29, 2020, and November 19, 2020, conducted in Iran at 10 academic centers in Tehran and Tabriz. Patients were eligible if they were admitted to the ICU with polymerase chain reaction testing–confirmed COVID-19 within 7 days of the index hospitalization. Patients were excluded when their life expectancy was less than 24 hours. Also, patients with an established indication for therapeutic-dose anticoagulation, weight less than 40 kg, pregnancy, history of heparin-induced thrombocytopenia, platelet count less than $50 \times 10^3 / \mu\text{L}$, or overt bleeding were excluded. A total of 600 patients were randomized into the intermediate prophylactic dose group (n=299) or the standard dose prophylactic anticoagulation group (n=299). The primary anticoagulant agent in both groups was enoxaparin. In case a patient had severe kidney insufficiency, an unfractionated heparin was used. Treatments were continued until 30 days of follow-up, irrespective of hospital discharge status. Ultimately, 562 patients were included in the prespecified primary analysis. The median age of patients in the intermediate prophylactic dose group (n=276) was 62 years (IQR 51 to 70.7), versus 61 years (IQR 47 to 71) in the standard prophylactic dose group (n=286). The majority in both groups was male: 162 patients (58.7%) in the intermediate prophylactic dose group, versus 163 patients (57.0%) in the standard prophylactic dose group. Except for history of cigarette smoking, which was more frequent in the intermediate prophylactic dose group, the study groups were comparable with respect to baseline characteristics.

Bikdeli (2021) reports the final 90-day follow-up results of the INSPIRATION trial by **Sadeghipour (2021)**.

Therefore, the study design and included patients were the same as described above. The number of patients included in the primary analysis were not altered (n=276 in the intermediate prophylactic dose group versus n=286 in the standard prophylactic dose group). These articles are therefore taken together for the literature analysis.

Table 2. Overview of included RCTs that compared therapeutic dose anticoagulation with standard (or intermediate) dose anticoagulation and intermediate dose anticoagulation with standard dose anticoagulation in COVID-19 patients admitted to the ICU

<i>Author, year and trial name</i>	<i>Intervention (I) and control (C)</i>	<i>Sample size for analysis</i>	<i>Doses</i>	<i>Duration</i>
<u>Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation</u>				
Spyropoulos, 2021 HEP-COVID Randomized Clinical Trial	I: therapeutic-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin) C: institutional standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis	I: N= 45 ICU admitted patients C: N= 38 ICU admitted patients Total = 83	I: 1 mg/kg subcutaneously twice daily if CrCl was 30 mL/min/1.73 m ² or greater or 0.5 mg/kg twice daily if CrCl was 15-29 mL/min/ 1.73 m ² C: could include unfractionated heparin (UFH), up to 22 500 IU subcutaneously (divided twice or thrice daily); enoxaparin, 30 mg or 40 mg subcutaneously once or twice daily (weight based enoxaparin 0.5 mg/kg subcutaneously twice daily was permitted but strongly discouraged); or dalteparin, 2500 IU or 5000 IU subcutaneously daily	Study drug was administered for the duration of hospitalization, including patient transfers to ICU settings.

Goligher, 2021 The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators	I: therapeutic-dose anticoagulation with heparin C: pharmacologic thromboprophylaxis in accordance with local usual care	I: N= 534 C: N= 564 Total = 1098	I: Therapeutic-dose anticoagulation was administered according to local site protocols for the treatment of acute venous thromboembolism C: Usual-care thromboprophylaxis was administered at a dose and duration determined by the treating clinician according to local practice, which included either standard low-dose thromboprophylaxis or enhanced intermediate-dose thromboprophylaxis. The anticoagulation and thromboprophylaxis regimens that were specified by each platform are detailed in the Supplementary Appendix (page 49-51 and Table S1 at page 65).	I: Up to 14 days or until recovery (defined as either hospital discharge or discontinuation of supplemental oxygen for at least 24 hours). C: Up to 14 days or hospital discharge, whichever comes first. After this period, decisions regarding thromboprophylaxis are at discretion of treating clinician The trial was stopped when the prespecified criterion for futility was met for therapeutic-dose anticoagulation.

Lemos, 2020 HESACOVID trial	I: therapeutic enoxaparin C: standard anticoagulant thromboprophylaxis	I: N= 10 C: N= 10 Total = 20	I: subcutaneous (SC) enoxaparin with the dose according to age and adjusted daily by the creatinine clearance (CrCl) estimated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation. See article for exact doses per age group. C: subcutaneous unfractionated heparin (UFH) at a dose of 5000 IU TID (if weight < 120 kg) and 7500 IU TID (if weight > 120 kg) or enoxaparin at a dose of 40 mg OD (if weight < 120 kg) and 40 mg BID (if weight > 120 Kg) according to the doctor's judgment.	I: The median of the therapeutic enoxaparin treatment duration was 14 days, ranging from 9 to 14 days C: ?
Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation				
INSPIRATION trial <u>Sadeghipour, 2021</u> (initial study) <u>Bikdeli, 2021</u> (extension of initial study/follow-up measurements at day 90)	I: intermediate-dose enoxaparin C: standard prophylactic anticoagulation enoxaparin	I: N= 276 C: N= 286 Total = 562	I: 1 mg/kg daily, with modification according to body weight and creatinine clearance. C: 40 mg daily, with modification according to body weight and creatinine clearance.	Irrespectively of hospital discharge status, the assigned treatments were planned to be continued until the 30-day follow-up (Sadeghipour, 2021) or 90-day follow-up (Bikdeli, 2021).

Table 3. Overview of composite outcomes and results per study

<i>Study</i>	<i>Primary composite outcome</i>	<i>Results</i>
INSPIRATION trial 1. Sadeghipour, 2021 (30 days) 2. Bikdeli, 2021 (90 days)	Composite of adjudicated acute venous thromboembolism, arterial thrombosis, treatment with extracorporeal membrane oxygenation, or all-cause mortality.	1. Intermediate prophylactic dose group: 126 out of 276 (45.7%) patients Standard prophylactic dose group: 126 out of 286 (44.1%) patients 2. Intermediate prophylactic dose group: 132 out of 276 (47.8%) patients Standard prophylactic dose group: 130 out of 286 (45.4%) patients
Goligher, 2021 Multiplatform trial	Median number of days free of cardiovascular or respiratory organ support. This was evaluated on an ordinal scale that combined in-hospital death and the number of organ support free days up to day 21 among patients who survived to hospital discharge. If a patient died, they were assigned a value of -1.	In the therapeutic dose group, the median number of organ support-free days was 1 day (IQR -1 to 16), versus 4 days (IQR -1 to 16) in the standard prophylactic dose group.
Spyropoulos, 2021 HEP-COVID trial	Composite outcome: VTE, ATE, or death Measured in the ICU-stratum	Therapeutic dose group: 23 out of 45 (51.1%) patients Standard prophylactic dose group: 21 out of 38 (55.3%) patients

Results

1. Mortality

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Goligher (2021) reported death in hospital. A total of 199 out of 534 (37.3%) patients died in the therapeutic dose group, versus 200 out of 564 (35.5%) in the standard prophylactic dose group. The risk difference (RD) was 1.8% in favor of the standard prophylactic dose group (95%CI -3.9% to 7.5%). The corresponding NNT was 56. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Lemos (2020) reported in-hospital mortality. A total of 2 out of 10 (20.0%) patients died in the therapeutic dose group, versus 5 out of 10 (50.0%) in the standard prophylactic dose group. The RD was 30.0% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -69.7% to 9.7%). The corresponding NNT was 3. This was considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *mortality* was downgraded from high to **very low** because in Goligher (2021) some patients are missing from the analyses and it is not clear why, and many patients were excluded after randomization in both groups (risk of bias, -1), and the confidence interval around the RD crossing the upper and lower thresholds for clinical relevance (imprecision, -2). Lemos (2020) was given few weight in the determination of the level of evidence, because of the very small study population.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) reported all-cause mortality at day 30. In the intermediate prophylactic dose group, 119 out of 276 (43.1%) patients died, versus 117 out of 286 (40.9%) patients in the standard prophylactic dose group. The RD was 2.2% in favor of the standard prophylactic dose group (95%CI -6.0% to 10.4%). The corresponding NNT was 45. This was not considered to be a clinically relevant difference.

At day 90, Bikdeli (2021) reported that 127 out of 276 (46.0%) patients died, versus 123 out of 286 (43.0%) patients in the standard prophylactic dose group.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *mortality* was downgraded from high to **very low** because of the study population differing from what was defined in the PICO (indirectness, -1), the confidence interval around the RD crossing the upper and lower thresholds for clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence is based on the results reported in Sadeghipour (2021).

2. Length of hospital or ICU stay

Length of hospital stay

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Lemos (2020) reported the median length of hospital stay. The median length of hospital stay was 31 days (IQR 22 to 35) in the therapeutic dose group, versus 30 days (IQR 23 to 38) in the standard prophylactic dose group. The difference in median days was 1 day. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Goligher (2021) did not report length of hospital stay.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *length of hospital stay* was downgraded from high to **very low** because of the small sample size and wide interquartile range (imprecision, -3).

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) and Bikdeli (2021) did not report length of hospital stay.

Length of ICU stay

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Lemos (2020) also reported the median number of ICU-free days. This was 12 days (IQR 2 to 12) in the therapeutic dose group, versus 0 days (IQR 0 to 10) in the standard prophylactic dose group.

Goligher (2021) did not report length of ICU stay.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *length of ICU stay* was downgraded from high to **very low** because of the outcome measure not being the same as defined in the PICO (indirectness, -1), and the small sample size and wide interquartile range (imprecision, -2).

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) reported the median length of ICU stay. The median length of ICU stay for the intermediate prophylactic dose group was 5 days (IQR 2 to 10), versus 6 days (IQR 3 to 11) in the standard prophylactic dose group. The difference in median days was 1 day. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Sadeghipour (2021) also reported the number of patients discharged from the ICU. The number of patients discharged from the ICU in the intermediate prophylactic dose group was 169 out of 276 (61.2%), versus 174 out of 286 (60.8%) in the standard prophylactic dose group.

Bikdeli (2021) did not report length of ICU stay at day 90.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *length of ICU stay* was downgraded from high to **very low** because of the study population differing from what was defined in the PICO (indirectness, -1), and the wide interquartile range in both groups (imprecision, -2).

3. Organ support free days

Ventilator-free days

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Lemos (2020) reported the median number of ventilator-free days. In the therapeutic dose group, the median number of ventilator-free days was 15 days (IQR 6 to 16), versus 0 days (IQR 0 to 11) in the standard prophylactic dose group.

Goligher (2021) did not report ventilator-free days.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *ventilator-free days* was downgraded from high to **very low** because of the small sample size and the wide interquartile range in both groups (imprecision, -3).

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) reported the median number of ventilator-free days. In the intermediate prophylactic dose group, the median number of ventilator-free days was 30 days (IQR 3 to 30), versus 30 days (IQR 1 to 30) in the standard prophylactic dose group. The difference in median days was zero days. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Bikdeli (2021) did not report ventilator-free days at day 90.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *ventilator-free days* was downgraded from high to **very low** because of the study population differing from what was defined in the PICO (indirectness, -1), and the wide interquartile range in both groups (imprecision, -2).

Other organ support free days

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Goligher (2021) and Lemos (2020) did not report on other organ support free days.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) and Bikdeli (2021) did not report on other organ support free days.

Organ support other than mechanical ventilation

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Goligher (2021) and Lemos (2020) did not report on other organ support than mechanical ventilation.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) and Bikdeli (2021) reported extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as part of the primary composite outcome (see Table 2), but not on its own. In addition, Sadeghipour (2021) reported new in-hospital kidney replacement therapy. In the intermediate prophylactic dose group, 10 out of 276 (3.6%) patients needed kidney replacement therapy, versus 7 out of 286 (2.4%) patients in the standard prophylactic dose group. The difference was 1.2% in favor of the standard prophylactic dose group (95%CI -1.7% to 4.0%). This was not considered to be a clinically relevant difference. Bikdeli (2021) reported the same numbers at day 90.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *organ support other than mechanical ventilation* was downgraded from high to **very low** because of the study population differing from what was defined in the PICO (indirectness, -1), and the low number of events (imprecision, -2).

4. Venous thromboembolism

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Goligher (2021) and Lemos (2020) did not report the number of patients with VTE.

However, Goligher (2021) did report the number of **events** for deep venous thrombosis and pulmonary embolism separately. In the therapeutic dose group 6 events for deep venous thrombosis were reported, versus 6 events in the standard prophylactic dose group. For pulmonary embolism, 13 events were reported in the therapeutic dose group, versus 42 events in the standard prophylactic dose group.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *venous thromboembolism* was downgraded from high to **very low** because in Goligher (2021) some patients are missing from the analyses and it is not clear why, and many patients were excluded after randomization in both groups (risk of bias, -1), indirectness in the outcome measure (indirectness, -1), the low number of events (imprecision, -1).

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) reported adjudicated venous thromboembolism at day 30. In the intermediate prophylactic dose group 9 out of 276 patients (3.3%) developed adjudicated venous thromboembolism, versus 10 out of 286 (3.5%) in the standard prophylactic dose group. The RD was 0.24% in favor of the intermediate prophylactic dose group (95%CI -3.2% to 2.8%). The NNT was 417. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Bikdeli (2021) reported the same outcome in the same patients at day 90. No differences occurred in the incidence between day 30 and 90.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *venous thromboembolism* was downgraded from high to **very low** because of the open-label study design (risk of bias, -1), the study population differing from what was defined in the PICO (indirectness, -1), and the confidence interval around the RD crossing the lower threshold for clinical relevance (imprecision, -1).

Thromboembolic complications (VTE/ATE)

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Goligher (2021) reported the number of patients with any thrombotic event (defined as pulmonary embolism, myocardial infarction, ischemic cerebrovascular event, systemic arterial thromboembolism): 38 out of 530 patients (7.2%) experienced a thrombotic event in the therapeutic dose group, versus 62 out of 559 patients (11.1%) in the standard prophylactic dose group. The RD was 3.9% in favor of the therapeutic dose group (95%CI -7.3% to 0.5%). The corresponding NNT was 26. This was considered to be a clinically relevant difference.

Lemos (2020) reported the number of patients with thrombotic events: 2 out of 10 (2.0%) patients experienced a thrombotic event in the therapeutic dose group, versus 2 out of 10 (2.0%) patients in the standard prophylactic dose group. The RD was 0.0% (95%CI -35.1% to 35.1%). This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *thromboembolic complications* was downgraded from high to **low** because in Goligher (2021) some patients are missing from the analyses and it is not clear why, and many patients were excluded after randomization in both groups (risk of bias, -1), and the confidence interval around the RD crossing the lower threshold for clinical relevance (imprecision, -1). Lemos (2020) was given no weight in the determination of the level of evidence, because of the very small study population.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) and Bikdeli (2021) did not report the number of patients with thromboembolic events (VTE/ATE).

However, Sadeghipour (2021) reported the number of patients with acute peripheral arterial thrombosis, ischemic stroke, and type I acute myocardial infarction, all three objectively clinically diagnosed. None of the 276 patients in the intermediate prophylactic dose group and none of the 286 patients in the standard prophylactic dose group were diagnosed with acute peripheral arterial thrombosis and/or type I acute myocardial infarction. In the intermediate prophylactic dose group, 1 out of 276 (0.4%) patients developed ischemic stroke, versus 1 out of 286 (0.3%) patients in the standard prophylactic dose group.

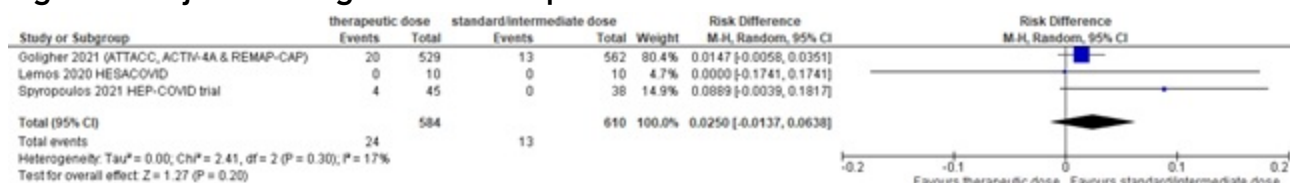
Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *thromboembolic complications* was downgraded from high to **very low** because of the open-label study design (risk of bias, -1), indirectness in the outcome measure and study population (indirectness, -1), and the low number of events (imprecision, -1).

5. Major bleeding

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Figure 1: Major bleeding in COVID-19 patients admitted to the ICU



Z: p-value of overall effect; **df:** degrees of freedom; **I²:** statistical heterogeneity; **CI:** confidence interval

A total of 24 out of 584 (4.1%) patients developed a major bleeding in the therapeutic dose group, versus 13 out of 610 (2.1%) in the standard/intermediate prophylactic dose group. The pooled risk difference (RD) was 2.5% in favor of the standard/intermediate prophylactic dose group (95%CI -1.4% to 6.4%; figure 1). The

corresponding NNH was 40. This was not considered to be a clinically relevant difference.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *major bleeding* was downgraded from high to **low** because in Goligher (2021) some patients are missing from the analyses and it is not clear why, and many patients were excluded after randomization in both groups (risk of bias, -1), and the confidence interval around the RD crossing the upper threshold for clinical relevance (imprecision, -1).

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) reported major bleeding. In the intermediate prophylactic dose group 7 out of 276 (2.5%) patients developed a major bleeding, versus 4 out of 286 (1.4%) patients in the standard prophylactic dose group. The RD was 1.14% in favor of the standard prophylactic dose group (95%CI -1.16% to 3.44%). The corresponding NNH was 88. This was not considered to be a clinically relevant difference. Bikdeli (2021) reports the same numbers at day 90.

Level of evidence

The level of evidence regarding the outcome measure *major bleeding* was downgraded from high to **very low** because of the open-label study designs (risk of bias, -1), the study population differing from what was defined in the PICO (indirectness, -1), and the confidence interval around the RD crossing the upper threshold for clinical relevance (imprecision, -1).

6. Heparin induced thrombocytopenia (HIT)

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Goligher (2021) and Lemos (2020) did not report HIT.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) and Bikdeli (2021) did not report HIT.

7. Cumulative transfusion

Therapeutic dose versus standard (or intermediate) dose of prophylactic anticoagulation

Goligher (2021) and Lemos (2020) did not report cumulative transfusion.

Intermediate dose versus standard dose of prophylactic anticoagulation

Sadeghipour (2021) and Bikdeli (2021) did not report cumulative transfusion.

However, Sadeghipour (2021) reported a sub-category of major bleeding: 'BARC Type 3a- hemoglobin drop of 3 to 5 g/dL or any transfusion'. In the intermediate prophylactic dose group, 3 out of 276 (1.1%) patients reported this outcome, versus 4 out of 286 (1.4%) patients in the standard prophylactic dose group. Bikdeli (2021) reported the same numbers at day 90.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the efficacy and safety of anticoagulation therapy in COVID-19 patients at the ICU?

PICO 1

P: all adult COVID-19 patients admitted to the ICU who are not already on chronic therapeutic anticoagulants

I: therapeutic dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)

C: standard or intermediate prophylactic dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin) or no use of standard or intermediate prophylactic dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)

O: mortality, major bleeding, venous thromboembolism, thromboembolic complications, length of hospital or ICU stay, organ support (ventilator-free days, other organ support free days, and organ support other than mechanical ventilation), heparin induced thrombocytopenia, and cumulative transfusion

PICO 2

P: all adult COVID-19 patients admitted to the ICU who are not already on chronic therapeutic anticoagulants

I: intermediate prophylactic dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)

C: standard prophylactic dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin) or no use of standard or intermediate prophylactic dose (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)

O: mortality, major bleeding, venous thromboembolism, thromboembolic complications, length of hospital or ICU stay, organ support (ventilator-free days, other organ support free days, and organ support other than mechanical ventilation), heparin induced thrombocytopenia, and cumulative transfusion

We searched for standard dose of prophylaxis and intermediate dose of prophylaxis; the latter is typically a doubling of the standard dose of prophylaxis. We also searched for a therapeutic dose of prophylaxis (intensive dose of prophylaxis; referred to as *therapeutic dose*). For aspirin only one dose (80-100 mg per day) was searched.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered mortality, ventilator-free days, venous thromboembolism, thromboembolic complications (venous and arterial thrombotic complications combined) and major bleeding as critical outcome measures for decision making; and length of hospital or ICU stay, other organ support free days, organ support other than mechanical ventilation, heparin induced thrombocytopenia, and cumulative transfusion as important outcome measures for decision making.

The working group defined a risk difference of 3% as a minimal clinically (patient) important difference for mortality, venous thromboembolism, thromboembolic complications (venous and arterial thrombotic complications combined) and major bleeding; 3 days for length of hospital(/ICU) stay, ventilator-free days,

and other organ support free days; a risk difference of 5% for organ support other than mechanical ventilation (yes/no), an absolute risk difference of 0.5 % for heparin induced thrombocytopenia; and an absolute risk difference of 10% for cumulative transfusion.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until October 18th 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 686 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- randomized controlled trial (RCT)
- peer reviewed and published in indexed journal or pre-published
- comparing treatment with
 1. a therapeutic dose of anticoagulant (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin) with a prophylactic dose or no dose of anticoagulant (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)
 2. an intermediate prophylactic dose of anticoagulant (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin) with a standard prophylactic dose or no dose of anticoagulant (low molecular weight heparin, unfractionated heparin, direct oral anticoagulants, vitamin K-antagonists, aspirin)
- in critically ill patients with COVID-19 admitted to the ICU.

Fourteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and five studies were included.

Results

Five studies were included in the analysis of the literature. Three studies investigated a therapeutic dose anticoagulant versus standard (or intermediate) prophylactic dose anticoagulant in COVID-19 patients admitted to the ICU (PICO 1). One study (for which different follow-up times – day 30 and day 90 – are described in two articles) investigated an intermediate prophylactic dose anticoagulant versus standard prophylactic dose anticoagulant in COVID-19 patients admitted to the ICU (PICO 2). No subgroups were made based on the type of anticoagulant used, as all studies used a heparin. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 14-04-2022

Beoordeeld op geldigheid : 14-04-2022

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Rezaeifar P, Baghizadeh E, Matin S, Jamalkhani S, Tahamtan O, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, Sezavar SH, Payandemehr P, Dabbagh A, Moghadam KG, Khalili H, Yadollahzadeh M, Riahi T, Abedini A, Lookzadeh S, Rahmani H, Zoghi E, Mohammadi K, Sadeghipour P, Abri H, Tabrizi S, Mousavian SM, Shahmirzaei S, Amin A, Mohebbi B, Parhizgar SE, Aliannejad R, Eslami V, Kashefzadeh A, Dobesh PP, Kakavand H, Hosseini SH, Shafaghi S, Ghazi SF, Najafi A, Jimenez D, Gupta A, Madhavan MV, Sethi SS, Parikh SA, Monreal M, Hadavand N, Hajighasemi A, Maleki M, Sadeghian S, Piazza G, Kirtane AJ, Van Tassell BW, Stone GW, Lip GYH, Krumholz HM, Goldhaber SZ, Sadeghipour P. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost.* 2021 Apr 17. doi: 10.1055/a-1485-2372. Epub ahead of print. PMID: 33865239.
- REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, Carrier M, Reynolds HR, Kumar A, Turgeon AF, Kornblith LZ, Kahn SR, Marshall JC, Kim KS, Houston BL, Derde LPG, Cushman M, Tritschler T, Angus DC, Godoy LC, McQuilten Z, Kirwan BA, Farkouh ME, Brooks MM, Lewis RJ, Berry LR, Lorenzi E, Gordon AC, Ahuja T, Al-Beidh F, Annane D, Arabi YM, Aryal D, Baumann Kreuziger L, Beane A, Bhimani Z, Bihari S, Billett HH, Bond L, Bonten M, Brunkhorst F, Buxton M, Buzgau A, Castellucci LA, Chekuri S, Chen JT, Cheng AC, Chkhikvadze T, Coiffard B, Contreras A, Costantini TW, de Brouwer S, Detry MA, Duggal A, Džavík V, Effron MB, Eng HF, Escobedo J, Estcourt LJ, Everett BM, Fergusson DA, Fitzgerald M, Fowler RA, Froess JD, Fu Z, Galanaud JP, Galen BT, Gandotra S, Girard TD, Goodman AL, Goossens H, Green C, Greenstein YY, Gross PL, Haniffa R, Hegde SM, Hendrickson CM, Higgins AM, Hindenburg AA, Hope AA, Horowitz JM, Horvat CM, Huang DT, Hudock K, Hunt BJ, Husain M, Hyzy RC, Jacobson JR, Jayakumar D, Keller NM, Khan A, Kim Y, Kindzelski A, King AJ, Knudson MM, Kornblith AE, Kutcher ME, Laffan MA, Lamontagne F, Le Gal G, Leeper CM, Leifer ES, Lim G, Gallego Lima F, Linstrum K, Litton E, Lopez-Sendon J, Lother SA, Marten N, Saud Martinez A, Martinez M, Mateos Garcia E, Mavromichalis S, McAuley DF, McDonald EG, McGlothlin A, McGuinness SP, Middeldorp S, Montgomery SK, Mouncey PR, Murthy S, Nair GB, Nair R, Nichol AD, Nicolau JC, Nunez-Garcia B, Park JJ, Park PK, Parke RL, Parker JC, Parnia S, Paul JD, Pompilio M, Quigley JG, Rosenson RS, Rost NS, Rowan K, Santos FO, Santos M, Santos MO, Satterwhite L, Saunders CT, Schreiber J, Schutgens REG, Seymour CW, Siegal DM, Silva DG Jr, Singhal AB, Slutsky AS, Solvason D, Stanworth SJ, Turner AM, van Bentum-Puijk W, van de Veerdonk FL, van Diepen S, Vazquez-Grande G, Wahid L, Wareham V, Widmer RJ, Wilson JG, Yuriditsky E, Zhong Y, Berry SM, McArthur CJ, Neal MD, Hochman JS, Webb SA, Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34351722; PMCID: PMC8362592
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodríguez C, Hunt BJ, Monreal M. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021 Mar;159(3):1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.
- Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, Miranda CH. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020 Dec;196:359-366. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32977137; PMCID: PMC7503069.
- Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Sep 25;4(7):1178-91. doi: 10.1002/rth2.12439. Epub ahead of print. PMID: 33043231; PMCID: PMC7537137.
- INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, Sezavar SH, Payandemehr P, Dabbagh A, Moghadam KG, Jamalkhani S, Khalili H, Yadollahzadeh M, Riahi T, Rezaeifar P, Tahamtan O, Matin S, Abedini A, Lookzadeh S, Rahmani H, Zoghi E, Mohammadi K, Sadeghipour P, Abri H, Tabrizi S, Mousavian SM, Shahmirzaei S, Bakhshandeh H, Amin A, Rafiee F, Baghizadeh E, Mohebbi B, Parhizgar SE, Aliannejad R, Eslami V, Kashefzadeh A, Kakavand H, Hosseini SH, Shafaghi S, Ghazi SF, Najafi A, Jimenez D, Gupta A, Madhavan MV, Sethi SS, Parikh SA, Monreal M, Hadavand N, Hajighasemi A, Maleki M, Sadeghian S, Piazza G, Kirtane AJ, Van Tassell BW, Dobesh PP,

Stone GW, Lip GYH, Krumholz HM, Goldhaber SZ, Bikdeli B. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152. PMID: 33734299; PMCID: PMC7974835.

Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, Mignatti A, Gianos E, Cohen M, Sharifova G, Lund JM, Tafur A, Lewis PA, Cohoon KP, Rahman H, Sison CP, Lesser ML, Ochani K, Agrawal N, Hsia J, Anderson VE, Bonaca M, Halperin JL, Weitz JI; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec 1;181(12):1612-1620. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203. PMID: 34617959; PMCID: PMC8498934.

Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertoletti L, Douplat M, Dargaud Y, Grange C, Lobbes H, Provencher S, Lega JC. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax*. 2021 Oct;76(10):970-979. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215383. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33622981; PMCID: PMC7907632.

Hormonale anticonceptie en VTE

Deze module is onderverdeeld in submodules, zie hieronder.

Verantwoording

Publicatiedatum : 21-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

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

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

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

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

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

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

Uitgangsvraag

Welke vorm van hormonale anticonceptie is het veiligst wat betreft het risico op veneuze trombo-embolie?

Aanbeveling

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

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

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

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

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

Overwegingen

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

De meeste hormonale anticonceptiva bevatten een combinatie van oestrogenen en progestagenen. De anticonceptieve werking wordt overwegend bepaald door de progestagene component; de oestrogenen dienen voornamelijk voor cycluscontrole door vermindering van tussentijdse bloedingen. De hoeveelheid

oestrogeen varieert van 20 tot 50 microgram ethinylestradiol. Progestagenen kunnen worden ingedeeld in verschillende generaties aan de hand van het tijdstip van ontwikkeling en beschikbaarheid op de markt. Combinatiepillen van de 'eerste generatie' (met onder andere Norethisteron en Lynestrenol) worden nauwelijks meer gebruikt. De pillen van de 'tweede generatie' (met Levonorgestrel) worden nog steeds het meest gebruikt. Pillen van de 'derde generatie' bevatten Desogestrel of Gestodeen. De combinatiepillen die Cyproteronacetaat of Drospirenon worden niet onder de derde generatie geschaard. Naast de pil zijn ook een vaginale ring en een pleister als combinatiepreparaat beschikbaar. Behalve de combinatiepreparaten zijn ook methoden beschikbaar met alleen progestageen: een prikpil (intramusculair of subcutaan, medroxyprogesteron), een implantatiestaafje (etonogestrel), een spiraal (levonorgestrel) of een pil (desogestrel) (NHG, 2011).

Conclusies / Summary of Findings

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

Samenvatting literatuur

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

Combinatiepillen

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

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

Progestageenpillen

Het gebruik van een pil met alleen desogestrel lijkt geen verhoogd risico op een veneuze trombose te geven (desogestrel 75 µg: 0,6, 95% BI 0,3 tot 1,4 (Lidegaard, 2011)). Dit geldt met grote waarschijnlijkheid eveneens voor het gebruik van een pil met alleen norethisteron, maar deze is in Nederland niet op de markt (norethisteron 350 µg: 0,6, BI: 0,3 tot 1,1 (Lidegaard, 2011)).

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

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

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

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 12-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

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

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

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

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

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

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

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

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

Overwegingen

Het WMO-MEC-advies (World health Organization, 2010) luidt als volgt: bij een bekende trombofilie geen combinatiepil gebruiken, wel een methode met alleen progestageen, zoals levonorgestrel-spiraal of orale progestageen-alleen pil (geen prikpil). Van dit algemene en voor het individu vérstrekkende advies kan volgens de auteurs van deze Nederlandse richtlijn afgeweken worden, op basis van individuele afwegingen met betrekking tot het absolute risico (beschrijving van de literatuur en tabel 2) en de alternatieve mogelijkheden voor adequate anticonceptie, waarbij de vrouw een geïnformeerde keuze kan maken.

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies / Summary of Findings

// Het risico op VTE bij gebruik van hormonale anticonceptie is verhoogd bij vrouwen met trombofilie, en hangt af van het trombofiliedefect en familieanamnese voor VTE.

// Het risico op VTE bij gebruik van hormonale anticonceptie is verhoogd bij vrouwen met een positieve familieanamnese voor VTE, en hangt af van het aantal familieleden met VTE in de eerstegraad, en de aanwezigheid van trombofilie.

// Overige risicofactoren voor VTE bij gebruik van hormonale anticonceptie zijn leeftijd, overgewicht en obesitas, roken, en de kraamperiode.

Samenvatting literatuur

Trombofilie en het VTE risico door hormonale anticonceptie.

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

De meest voorkomende klinische situatie is een vrouw uit een familie met veneuze trombose, al dan niet met een aangetoonde trombofilie. In tabel 2 worden de absolute risico's getoond bij gebruik van de pil door asymptomatische vrouwen met en zonder een familiair trombofiliedefect (Bleker, 2014). Deze tabel is opgesteld op basis van geschatte risico's in trombofilie families zoals ook beschreven in de eerdere CBO richtlijn. De getallen voor de algemene bevolking zijn gebaseerd op een basisrisico van VTE in jonge vrouwen van 0,01% per jaar (Naess, 2007), een relatief risico op VTE door gebruik van de combinatiepil van vier (Van Hylckama Vlieg, 2009) en een relatief risico van twee door het hebben van een belaste familiegeschiedenis met VTE (Bezemer, 2008). De getallen in de tabel betreffen nadrukkelijk vrouwen met ten minste één eerstegraadsfamilielid met VTE; de risico's liggen lager bij vrouwen met een negatieve familiegeschiedenis, bij wie om andere redenen trombofilie onderzoek is gedaan. De tabel laat zien dat voor asymptomatische vrouwen met antitrombine-, proteïne C- of proteïne S deficiëntie en ten minste één (eerste graads) familielid met VTE, het risico op een eerste VTE tijdens pilgebruik 4,3% (95% BI 1,4 tot 9,7) per gebruiksjaar bedraagt. Het risico op VTE tijdens pilgebruik bij vrouwelijke familieleden zonder deficiëntie is eveneens hoger dan in de algemene bevolking, waarschijnlijk door co-segregatie van nog onbekende VTE bevorderende genen. Om

één VTE per jaar te voorkómen door pilgebruik, moeten 28 (95% BI 10 to 66) vrouwen met deze vorm van trombofilie een jaar lang geen pil gebruiken, en moeten er dus 56 (95% BI 20 tot 132) vrouwen worden getest. Voor factor V Leiden mutatie en protrombine 20210A mutatie liggen deze getallen veel hoger (tabel 2).

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

Tabel 2 Risico op VTE bij pilgebruik in families met VTE, afhankelijk van aan- of afwezigheid van een trombofiliedefect, en geschat aantal asymptomatische vrouwen met erfelijke trombofilie of een positieve familieanamnese (in de eerstegraad) voor VTE die geen pil zouden moeten gebruiken, en het aantal vrouwen dat getest moet worden, om 1 VTE te voorkomen

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

Risico op veneuze tromboembolie bij pilgebruik in combinatie met andere risicofactoren

De belangrijkste additionele risicofactor naast pilgebruik is leeftijd. Daarnaast is BMI een risicofactor voor VTE. Overgewicht (BMI 25 tot 30) en obesitas (BMI 30 of hoger) verhogen het risico respectievelijk 1,7 en 2,4-voudig (OR 1,7, 95% BI 1,6 tot 1,9 en 2,4, 95% BI 2,2 tot 2,8) (Pomp, 2007). Er is een multiplicatief verhoogd risico voor obese vrouwen die ook de pil gebruiken: het risico is ongeveer 24 keer verhoogd ten opzichte van vrouwen met een normaal lichaamsgewicht die geen pil gebruiken (OR 23,8, 95% BI 13,4 tot 32,3) (Pomp, 2007). Roken is een zwakke risicofactor voor VTE, met een ongeveer 1,4-voudige stijging ten opzichte van niet-rokers (Pomp, 2008). Er is een synergistisch risicostijgend effect bij rokende pilgebruikers, met een relatief risico van 8,8 (95% BI 5,7 tot 13,5) (Pomp, 2008). Hoewel data over een effect van pilgebruik in de kraamperiode ontbreken, is het belangrijk te vermelden dat het risico op VTE in de eerste zes weken postpartum sterk (circa 12-voudig) verhoogd is en nog 2-voudig verhoogd blijft tot 12 tot 18 weken postpartum (Kamel, 2014). In dit Amerikaanse onderzoek werd op basis van verzekeringsgegevens van 1.687.930 vrouwen met een bevalling het risico op een veneuze of arteriële trombotische episode in de periode na bevalling vergeleken met gegevens van diezelfde periode een jaar later. Het risico op veneuze trombo-embolie was hoger in de eerste 6 weken na de geboorte dan dezelfde periode 1 jaar later (279 gevallen versus 23 gevallen, OR 12.1 (95% BI 7.9-18.6)). Er was ook een milde maar significante verhoging van het risico in de periode van 7 tot 12 weken na de bevalling (72 versus 33 gevallen, OR 2.2 (95% BI 1.4-3.3)). Ofschoon na 12 weken het risico op totale (veneuze of arteriële) trombotische niet meer verhoogd was, was tussen 12 en 18 weken na de bevalling het risico op veneuze trombo-embolie nog licht verhoogd (44 versus 28 gevallen, OR 1.6 (95% BI 1.0-2.5)). Het risico op trombotische episodes was niet meer verhoogd na de periode van de eerste 18 weken na de bevalling.

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 12-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, et al. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. Br J Haematol 2007;139:289-96.

Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. Am J Hematol 2008;83(2):97-102.

Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Seks, thrombosis and inherited thrombophilia. Blood Rev 2014;28(3):123-133.

Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. J Thromb Haemost 2007;5(4):692-699.

Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009;339:b2921.

Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. JAMA 2008;299(11):1306-1314.

Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med 2014;370(14):1307-1315.

Vrouwen met voorgeschiedenis met veneuze trombo-embolie

Uitgangsvraag

Vrouwen met voorgeschiedenis met VTE.

Aanbeveling

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

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

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

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

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

Overwegingen

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies / Summary of Findings

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

Samenvatting literatuur

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

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 12-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

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

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

Hormonale suppletie therapie en veneuze tromboembolie

Uitgangsvraag

Hormonale suppletie therapie en veneuze trombo-embolie.

Aanbeveling

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

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

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

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

Overwegingen

Risico op veneuze trombo-embolie bij hormonale suppletie therapie bij vrouwen zonder VTE in voorgeschiedenis

Het risico op VTE stijgt met de leeftijd, en in vrouwen tussen de 50 en 54 bedroeg de incidentie van een eerste VTE 1,17 per 1000 persoon-jaren (Naess, 2007). In de HERS trial, waarin vrouwen met coronaire hartziekten jonger dan 80 jaar werden geïnccludeerd, bedroeg de incidentie van een eerste VTE 6,3 per 1000 persoonsjaren bij de vrouwen die hormonale substitutie therapie gebruikten, en 2,2 per 1000 persoonsjaren in vrouwen die placebo gebruikten (hazard ratio 2,89, 95% BI 1,50 tot 5,58) (Hulley, 1998). In de WHI studie bedroegen deze getallen 3,4 en 1,6 (HR 2,11, 95% BI 1,58 tot 2,82) (Rossouw, 2002). De impact van het relatieve risico op het optreden van VTE is voor HST hoger dan voor de anticonceptiepill, gezien het hogere risico geassocieerd met de leeftijd.

Er werd een systematische review en meta-analyse gepubliceerd over hormonale suppletie therapie en het risico op VTE in postmenopauzale vrouwen (Canonico, 2008). Er werd een systematische search uitgevoerd van 1970 tot 2007. Er werden acht observationele studies en negen gerandomiseerde studies geïnccludeerd. Van de observationele studies beschreven alle studies het risico op VTE in relatie tot oraal oestrogeen gebruik, en vier studies het risico op VTE in relatie tot transdermaal oestrogeen gebruik. In zowel de groep met oestrogeen alleen als in de groep waar oestrogeen werd gecombineerd met progestageen was een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie maar tussen beide groepen was geen significant verschil (OR 2,2 (95% BI 1,6 tot 3,0) versus 2,6 (95% BI 2,0 tot 3,2); $p=0,45$). Transdermaal hormoontherapiegebruik bleek het risico op veneuze trombo-embolie niet belangrijk te verhogen (OR 1,2; 95% BI 0,9 tot 1,7). Na publicatie van deze meta-analyse lieten ook andere studies geen verhoogd risico op VTE zien bij transdermale toediening van oestrogeen, ook niet wanneer dit werd gecombineerd met Progestin (Renoux, 2010; Canonico, 2008). Wel werd een verhoogd risico gevonden bij combinatie van transdermaal oestrogeen met Norpregnane-

derivaten (Canonico, 2010). Naar sequentiële combinatietherapie is te weinig onderzoek gedaan. De enige RCT was dusdanig klein ($n=348$) dat geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over het optreden van veneuze trombo-embolie (PEPI, 1995).

Tibolon is een synthetisch steroid met oestrogene, progestagene en androgene eigenschappen. Tibolon is geïndiceerd voor vasomotorische symptomen in de overgang. Twee studies die primair het effect van tibolon op osteoporotische fracturen respectievelijk borstkanker onderzochten lieten geen verhoogd risico op veneuze trombo-embolie zien (HR 0,57; 95% BI 0,19 tot 1,69) (Cummings, 2008; Kenemans, 2009). Ook in de UK's General Practice Research Database werd geen verhoogd risico op VTE gevonden (RR 0,92, 95% BI 0,77 tot 1,10) (Renoux, 2010). De NHG ontraadt het gebruik van tibolon wegens een verhoogd risico op endometriumcarcinoom, mammacarcinoom en bij oudere vrouwen op een CVA (NHG, 2012).

Risico op veneuze tromboembolie bij hormonale suppletie therapie bij vrouwen met VTE in voorgeschiedenis
Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE werden in een kleine trial gerandomiseerd naar gecombineerde HST en placebo ($n=140$). De gemiddelde follow-up bedroeg 485 dagen. De trial werd vroegtijdig beëindigd omdat het risico op recidief VTE veel hoger was in de HST-groep dan in de placebogroep (10,7 versus 2,3%, incidentie per 100 patiëntjaren 8,5 (95% BI 2,6 tot 14,4) en 1,1 (0 tot 3,2)%) (Hoibraaten, 2000).

Overige overwegingen

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

- in hoeverre verhoogt HST het risico op VTE bij vrouwen zonder VTE in voorgeschiedenis.

- mogen vrouwen met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (trombofilie, positieve familieanamnese in de eerste graad voor VTE, andere risicofactoren) hormonale suppletie therapie gebruiken?
- mogen vrouwen met een VTE in de voorgeschiedenis hormonale suppletie therapie gebruiken?

Conclusies / Summary of Findings

Geen GRADE	Oraal toegediende HST verhoogt het risico op VTE.
Geen GRADE	Transdermaal toegediende HST lijkt het risico op VTE niet belangrijk te verhogen.
Geen GRADE	Tibolon lijkt het risico op VTE niet belangrijk te verhogen.

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 21-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):340-5.
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7655):1227-31.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008;359(7):697-708.
- Hoibraaten E, Os I, Seljeflot I, et al. The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease: results from the estrogen in women with atherosclerosis study. *Thromb Res.* 2000;98(1):19-27.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart

disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280(7):605-13.

Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2009;10(2):135-46.

Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Caet al Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost. 2007;5(4):692-9.

NHG standaard. De overgang . Huisarts Wet 2012;55(4):168-72

Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. J Thromb Haemost. 2010;8(5):979-86.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-33.

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

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Trombo-embolie bij zwangerschap en postpartum
- Trombo-embolie na een sectio caesarea
- Keuze anticoagulantia tijdens zwangerschap
- Beleid antistolling bij zwangerschap
- Anticoagulantia en maatregelen bevalling
- Keuze anticoagulantia bij borstvoeding
- Trombofilie en zwangerschapscomplicaties
- Tromboseprofylaxe bij IVF

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

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

Trombo-embolie bij zwangerschap en postpartum

Uitgangsvraag

Hoe moeten we omgaan met tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap en postpartum?

- Subvraag 1: Welke vrouwen komen in aanmerking voor tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap en/of in de postpartum periode?
- Subvraag 2: Wat is de optimale dosis van tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap en/of in de postpartum periode?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Overweeg de risicostratificatie en daaruit aanbevolen tromboseprofylaxe bij zwangeren te gebruiken.

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

* zonder VTE in de voorgeschiedenis

**antitrombine, proteïne C of proteïne S deficientie of heterozygote factor V Leiden of heterozygote protrombine mutatie, of dubbelheterozygotie voor factor V Leiden en protrombinemutatie.

Aanbeveling-2

Gebruik de standaard profylactische dosis LMWH in zwangere en postpartum vrouwen die een indicatie hebben voor tromboseprofylaxe.

Overweeg een intermediaire dosis LMWH aangepast aan lichaamsgewicht* in postpartum vrouwen om naast veneuze trombo-embolie ook tromboflebitis te voorkomen.

**Zie [Appendix 1](#) voor doseringen van de verschillende LMWH's per categorie lichaamsgewicht.*

Overwegingen

Voor de herziening in 2024 is deze module geüpdatet t.a.v. de dosering tromboseprofylaxe. Hiervoor heeft een literatuursearch plaatsgevonden. Voor de overige indicaties heeft geen literatuursearch (update) plaatsgevonden en zijn de American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines uit 2012 gevolgd. De richtlijn van de American Society of Hematology (2018) is dan ook niet meegenomen.

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

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

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

Welke vrouwen komen in aanmerking voor postpartum profylaxe?

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

Voor vrouwen met trombofilie die nooit eerder VTE doormaakten staan de gepoolde resultaten van studies naar verlengde tromboseprofylaxe in tabel 7 (ACCP GRADE tabel 8). Gebruik van LMWH geeft een 64% verlaging van het risico op VTE (relatief risico, $RR=0,36$ (95% BI 0,20 tot 0,67) en een niet significant verschillend risico op ernstige bloedingen ($RR=0,43$ (0,11 tot 1,65)). Uit de tabel kan worden opgemaakt dat gebruik van LMWH leidt tot preventie van 10 tot 47 VTE episodes per 1000 vrouwen, afhankelijk van het soort trombofiliedefect, met daaromheen grote betrouwbaarheidsintervallen (imprecisie). Op grond hiervan is het advies om alle vrouwen met een trombofiliedefect en een positieve familieanamnese voor VTE in de eerste

graad (vader, moeder, broer, zus of kind) gedurende zes weken postpartum profylaxe aan te bieden. Hetzelfde geldt voor vrouwen met een homozygote factor V Leiden mutatie of homozygote protrombine 20210 mutatie zonder een positieve familieanamnese voor VTE.

Tabel 7. Samenvatting van bevindingen: antepartum en postpartum profylactische dosis LMWH versus geen tromboseprofylaxe voor zwangere vrouwen met bekende trombofilie (op basis van tabel 8 in de ACCP richtlijn (ACCP, 2012))

Uitkomst	Participanten (studies, follow up)	Bewijskracht (GRADE)	Relatief effecta (95%-CI)	Risico zonder profylaxe	Risicoverschil met LMWH (95%-CI)
Symptomatische VTE, DVT en LE	1953 (zes RCT) 27 tot 35 dagen Postoperatief na grote orthopedische ingrepen	Laag door indirectheidb en imprecisiea	RR 0,36 (0,20 tot 0,67)	Positieve familiegeschiedenis VTE en heterozygoot factor V leiden of protrombine 202010A	
				15 VTE per 1.000c	10 minder VTE per 1.000 (12 minder tot 5 minder)
				Positieve familiegeschiedenis VTE en antitrombine, proteïne C, of proteïne S deficiëntie	
				20 VTE per 1.000c	13 minder VTE per 1.000 (16 minder tot 6 minder)
				Positieve familiegeschiedenis VTE en homozygoot factor V Leiden of protrombine 202010A	
				70 VTE per 1.000c	47 minder per 1.000 (56 minder tot 31 minder)
				Geen familiegeschiedenis van VTE maar homozygoot voor factor V leiden of protrombine 202010A	
Ernstige bloedinge	5.456 (zeven RCT), drie weken tot negen maanden	Matig door indirectheidb	RR 0,43 (0,11 tot 1,65)	Antepartum periode	
				5 bloedingen per 1.000d	Geen significant verschil: 3 minder per 1.000 (van 3 minder tot 3 meer)
				Postpartum periode	
				20 bloedingen per 1.000d	Geen significant verschil: 11 minder per 1.000 (van 18 minder tot 13 meer)

- Imprecisie in de risicoschattingen voor VTE bij trombofilie zonder profylaxe resulteert in imprecisie in de geschatte risicoverschillen met LMWH profylaxe.
- De studiepopulatie bestond niet uit zwangere vrouwen; er werden verschillende doses LMWH gebruikt; behandeling werd soms voor en soms na de ingreep geïnitieerd met een duur van 7 dagen in het ziekenhuis en 25 dagen na ontslag. Uitkomsten werden wisselend gerapporteerd.
- Risicoschatting voor VTE zonder profylaxe is gebaseerd op observationele studies (samengevat in tabel S20 in de ACCP richtlijn). Antepartum risicoschatting is gebaseerd op een aanname van gelijke verdeling van antepartum en postpartum VTE.
- Risicoschatting voor ernstige bloedingen antepartum zijn afkomstig uit een systematische review van Greer (Blood 2005 ; 106 (2): 401 - 407).
- Niet-fatale maternale ernstige bloedingen zijn gedefinieerd als symptomatische bloedingscomplicaties tijdens de zwangerschap of tot 6 weken postpartum in een critical site, met een Hb daling van 2 g/dL, of bloeding leidend tot transfusie van 2 units bloed of erythrocyten.

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

Tabel 8. Samenvatting van bevindingen: antepartum en postpartum preventie van VTE met profylactische dosis LMWH versus geen profylaxe in zwangere vrouwen met voorgeschiedenis van VTE (gebaseerd op tabel 6 ACCP)

Uitkomst	Participanten (studies, follow up)	Bewijskracht (GRADE)	Relatief effecta(95%-CI)	Risico zonder profylaxe	Risicoverschil met LMWH (95%-CI)
Symptomatische VTE, DVT en LE	1953 (zes RCT) 27 tot 35 dagen Postoperatief na grote orthopedische ingrepen	Laag door indirectheidc en imprecisiea	RR 0,36 (0,20 tot 0,67)	Laag risico (majeure uitlokkende risicofactor)	
				20 VTE per 1.000a	13 minder VTE per 1.000 (16 minder tot 7 minder)
				Gemiddeld en hoog risico (zwangerschap of oestrogeen gerelateerd, idiopatisch of multipele eerdere VTE maar zonder chronische antistolling)	
				80 VTE per 1.000a	51 minder VTE per 1.000 (65 minder tot 30 minder)
Ernstige bloedingb	1.953 (zes RCT), 27 tot 35 dagen Postoperatief na grote orthopedische ingrepen	Laag door indirectheidc en imprecisied	RR 0,43 (0,11 tot 1,65)	Antepartum periode	
				5 bloedingen per 1.000e	Geen significant verschil: 3 minder per 1.000 (van 3 minder tot 3 meer)
				Postpartum periode	
				20 bloedingen per 1.000e	Geen significant verschil: 11 minder per 1.000 (van 18 minder tot 13 meer)
• Risicoschatting voor VTE zonder profylaxe is gebaseerd op observationele studies (samengevat in tabel S16 in de ACCP richtlijn). Kwaliteit van evidence is naar beneden bijgesteld in verband met imprecisie van deze risicoschattingen. Antepartum risicoschatting is gebaseerd op een aanname van gelijke verdeling van antepartum en postpartum VTE. • Niet-fatale maternale ernstige bloedingen zijn gedefinieerd als symptomatische bloedingscomplicaties tijdens de zwangerschap of tot 6 weken postpartum in een critical site, met een Hb daling van 1,24 mmol/L of bloeding leidend tot transfusie van 2 units bloed of erythrocyten. • De studiepopulatie bestond niet uit zwangere vrouwen; er werden verschillende doses LMWH gebruikt; behandeling werd soms voor en soms na de ingreep geïnitieerd met een duur van 7 dagen in het ziekenhuis en 25 dagen na ontslag. Uitkomsten werden wisselend gerapporteerd. • Brede betrouwbaarheidsintervallen voor het risicoverschil van ernstige bloeding door LMWH bevat zowel voordeel als nadeel (benefit and harm). • Risicoschatting voor ernstige bloedingen antepartum zijn afkomstig uit een systematische review van Greer (Blood 2005 ; 106 (2): 401 - 407).					

Welke vrouwen komen in aanmerking voor antepartum én postpartum profylaxe?

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

Op grond van de drempel voor effect van tromboseprofylaxe met LMWH van 3% (30 per 1000) voor

antepartum profylaxe, en het geschat behandel-effect van LMWH van 47 per 1000 vrouwen (tabel 2 / 8 ACCP) is het advies om vrouwen met een homozygote factor V Leiden mutatie of homozygote protrombine 20210 mutatie én een positieve familieanamnese voor VTE zowel antepartum als postpartum profylaxe aan te bieden.

Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE die tenminste een intermediair risico hebben, dus zij met een eerdere VTE geassocieerd met hormoongebruik of gerelateerd aan zwangerschap of een VTE zonder uitlokkende factoren of hoog risico (multiple episodes van VTE zonder risicofactoren of persisterende risicofactoren zoals paralyse), hebben een geschat behandel-effect van LMWH van 51 per 1000 vrouwen (tabel 8 / 6 ACCP) en voor hen is het advies zowel antepartum als postpartum profylaxe te gebruiken. Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE bij wie antistolling buiten de zwangerschap wordt gegeven, dienen uiteraard ook antepartum en postpartum behandeld te worden met antistolling in de vorm van LMWH (voor dosis: zie module "zwangerschap en gebruik antistolling trombose").

Dosering tromboseprofylaxe

Voor de herziening in 2024 is deze module geüpdatet t.a.v. de dosering tromboseprofylaxe. Hiervoor heeft een literatuursearch plaatsgevonden. In de literatuursamenvatting is één open-label RCT geïnccludeerd, de Highlow studie (Bistervels, 2022) waarbij het effect van een intermediaire dosering LWMH (gebaseerd op lichaamsgewicht) is vergeleken met een lage dosering LWMH in zwangere vrouwen tot zes weken postpartum. Voor de cruciale uitkomstmaat mortaliteit is de bewijskracht zeer laag want dit kwam in de studie niet voor. Voor de cruciale uitkomstmaten veneuze tromboembolie (VTE) en majeure bloedingen (inc. fluxus postpartum) werd weinig tot geen verschil gevonden tussen een gemiddelde of lage dosering LMWH (lage bewijskracht). De overall bewijskracht is laag. Hoewel de (enige) studie van goede kwaliteit is, is de bewijskracht afgewaardeerd vanwege imprecisie. Deze onnauwkeurigheid is ingegeven door het kleine aantal events bij een relatief kleine steekproefgrootte.

Een opvallende bevinding van de studie was, dat geen van de vrouwen die waren gerandomiseerd voor een intermediaire dosis trombose profylaxe in het kraambed een symptomatische tromboflebitis kreeg (0%), terwijl dit bij 11 vrouwen gerandomiseerd voor de lagere dosering wel overkwam (2%). De vrouwen met de intermediaire dosis LMWH hadden een lagere kans om het gecombineerde eindpunt VTE of tromboflebitis te krijgen tijdens de studieperiode tot zes weken postpartum (HR 0.44, 0.23-0.85). Tromboflebitis wordt gewoonlijk niet beschouwd als belangrijk eindpunt van tromboseprofylaxe studies, maar heeft wel degelijk impact op de patiënt vanwege de symptomen en de noodzaak medische hulp te zoeken. Tijdens de zwangerschap was er geen duidelijk verschil in het optreden van tromboflebitis tussen de twee groepen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Het toedienen van LMWH kan als (zeer) belastend worden ervaren. Lokale allergische reactie ter plaatse van de injectieplaats komen in de zwangerschap frequenter voor dan buiten de zwangerschap en kunnen een hoge symptoomlast veroorzaken. Toedienen van LMWH geeft mogelijk een hoger risico op bloedingen en een lager risico op trombose bij de zwangere of post partum patiënt. Voorgaande dient met de patiënt besproken te worden. Een verschil in dosering LWMH zal niet leiden tot extra handelingen. Uit de Highlow studie werd wel gezien dat er bij de intermediaire dosering, in vergelijking met de lagere dosering, een kleinere kans was op een rugprik (risk difference -11%, CI: -20% tot -2%) (Bistervels 2023).

Het samen beslissen over het wel/niet inzetten van een antistollingsmedicijn en de impact daarvan op het dagelijks leven is (bijv. door inzet van de Trombosedienst) is voorafgaand en tijdens de zwangerschap belangrijk. Daarnaast is goede uitleg aan de patiënt over subcutane indiening belangrijk, met name bij lagere gezondheidsvaardigheden. Dit geldt ook voor veranderingen aan de injectie(pen) of bij merkwisselingen. Tot slot is het van belang dat het voor patiënten duidelijk is wie de eerste contactpersoon is (voorafgaand of) tijdens de zwangerschap m.b.t. gebruik van antistollingsmedicatie.

Kostenaspecten

De interventie kost tussen de 2 en 6 euro per dag, afhankelijk van het type en dosis LMWH dat voorgeschreven wordt. In zeldzame gevallen is thuiszorg nodig om de LMWH toe te dienen. Een verschil tussen een intermediaire of lage dosering levert nauwelijks meer kosten (tot enkele euro's per dag). Dit laatste speelt niet of nauwelijks een rol in de besluitvorming. Er zijn verschillende LMWH preparaten op de Nederlandse markt. Het kan per zorgverzekering verschillen of deze volledig vergoed worden. Bij het samen beslissen of voorschrijven van LMWH dient er aandacht te zijn voor dit kostenaspect. Voor informatie over eventuele (tijdelijke) regelingen kan contact gezocht worden met de apotheek.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een verschil in gezondheidsgelijkheid, doordat er geen nieuwe interventies worden geadviseerd. Een verschil in dosisaanpassing leidt niet tot extra handelingen.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

De interventie zorgt dagelijks voor een lege injectiespuit en verpakkingsmateriaal die moeten worden weggegooid. Bij de afweging tussen een intermediaire en lage dosering spelen duurzaamheidsaspecten geen verdere rol.

Haalbaarheid

De interventie betreft standaardzorg in de praktijk en vereist geen nieuwe manier van zorgverlening. De werkgroep voorziet dan ook geen belemmeringen rondom de haalbaarheid.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In de 2016 module is gekozen de interventie aan te bevelen bij een te verwachten relevant absolute risico reductie, wat bij een verwacht stabiel beschermend effect van de LMWH afhangt bij het absolute risico. Er zijn drie risico categorieën gedefinieerd, namelijk een absoluut risico lager dan 1%, tussen 1 en 3% en hoger dan 3%. Voor de eerste categorie wordt geen tromboseprofylaxe met LMWH geadviseerd, voor de tweede groep alleen tromboseprofylaxe postpartum en voor de derde groep gedurende de zwangerschap *en* postpartum.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor gebruik risicostratificatie.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De Highlow study had een duidelijke uitkomst: er lijkt geen verschil te zijn in de effectiviteit en veiligheid van een lagere (standaard) of een intermediaire dosis trombose profylaxe met een LMWH in zwangere vrouwen met een VTE in de voorgeschiedenis. Een opvallende bevinding van de studie was, dat geen van de vrouwen die waren gerandomiseerd voor een intermediaire dosis trombose profylaxe in het kraambed een symptomatische tromboflebitis kreeg (0%), terwijl dat 11 vrouwen gerandomiseerd voor de lagere dosering wel overkwam (2%). De vrouwen met de intermediaire dosis LMWH hadden een lagere kans om het gecombineerde eindpunt VTE of tromboflebitis te krijgen tijdens de studieperiode tot zes weken postpartum (HR 0.44, 0.23-0.85). Tromboflebitis wordt gewoonlijk niet beschouwd als belangrijk eindpunt van tromboseprofylaxe studies, maar heeft wel degelijk impact op de patiënt vanwege de symptomen en de noodzaak medische hulp te zoeken. Tijdens de zwangerschap was er geen duidelijk verschil in het optreden van tromboflebitis tussen de twee groepen. Omdat gebruik van een intermediaire dosis LMWH geassocieerd leek met een lagere kans op het kunnen toepassen van neuraxis blokkade (ruggenprik) en duurder is, blijft de standaard behandeling de behandeling van keus. In het kraambed zou overwogen kunnen worden de intermediaire dosis voor te schrijven, met een geschat aantal vrouwen dat met deze hogere dosis behandeld moeten worden om, naast VTE, 1 tromboflebitis te voorkomen van 50.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor gebruik standaard profylactische dosis bij zwangere en postpartum vrouwen en zwakke aanbeveling voor gebruik intermediaire dosis bij postpartum vrouwen ter voorkoming van trombo-embolie en tromboflebitis.

Onderbouwing

Achtergrond

Fatal pulmonary embolisms are a leading cause of maternal death. This percentage can be reduced by establishing the diagnosis followed by effective treatment in pregnant women with a clinical suspicion of pulmonary embolism or DVT (deep venous thrombosis). In addition, targeted prophylaxis in women at significant risk of VTE may reduce maternal mortality and morbidity due to this condition. The incidence of VTE in pregnancy is estimated at 1.2 per 1,000 deliveries (Kourlaba, 2016) and is approximately five times higher than in non-pregnant women of the same age (Melis, 2004). The risk of VTE is equally high in every trimester; approximately 90% of venous thromboses occur in the left leg (Ginsberg, 1992). In the three months postpartum, the absolute risk is approximately 1 to 2 per 1,000, highest after an unplanned or planned caesarean section (Greer, 1999). This module describes the risk of venous thromboembolism during pregnancy and postpartum, because the number of venous thromboembolisms can be reduced through targeted prophylaxis. An additional search was performed focused on specific advice regarding the dose of thromboprophylaxis.

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings

Thromboprophylaxis with LMWH in pregnant women with an indication for thromboprophylaxis (until postpartum)

Population: Pregnant women with an history of VTE and a gestational age of ≤ 14 weeks

Intervention: Weight-adjusted intermediate-dose LMWH

Comparator: Standard low-dose LMWH

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Summary
		Low dose LMWH	Intermediate dose LWMH		
Mortality	Relative risk: 0.0 (CI 95% 0.0 - 0.0) Based on data from 1110 participants in 1 studie Follow up Six weeks post partum	0 per 1000	0 per 1000	Low Due to extremely serious imprecision ¹	A weight-adjusted intermediate dose of LMWH may result in little to no difference in the risk of mortality compared to a low dose of LMWH in pregnant women with an indication for thromboprophylaxis (until six weeks postpartum). (Bistervels, 2022)
		Difference: 0 fewer per 1000 (CI 95% 0 fewer - 0 fewer)			
Venous thromboembolism	Relative risk: 0.69 (CI 95% 0.32 - 1.47) Based on data from 1110 participants in 1 studie Follow up six weeks post partum	29 per 1000	20 per 1000	Low Due to very serious imprecision ²	A weight-adjusted intermediate dose of LMWH may result in little to no difference in the risk of venous thromboembolism compared to a low dose of LMWH in pregnant women with an indication for thromboprophylaxis (until. six weeks postpartum). (Bistervels, 2022)
		Difference: 9 fewer per 1000 (CI 95% 20 fewer - 14 more)			

Major bleeding	Relative risk: 1.16 (CI 95% 0.65 - 2.09) Based on data from 1045 participants in 1 studie Follow up six weeks post partum	38 per 1000	44 per 1000	Low Due to very serious imprecision ²	A weight-adjusted intermediate dose of LMWH may result in little to no difference in the risk of major bleedings compared to a low dose of LMWH in pregnant women with an indication for thromboprophylaxis (until six weeks postpartum). (Bistervels, 2022)
		Difference: 6 more per 1000 (CI 95% 13 fewer - 41 more)			
Fluxus post partum	Relative risk: 1.07 (CI 95% 0.57 – 2.01) Based on data from 1045 participants in 1 studie Follow up six weeks post partum	34 per 1000	36 per 1000	Low Due to very serious imprecision ²	A weight-adjusted intermediate dose of LMWH may result in little to no difference in the risk of major bleedings compared to a low dose of LMWH in pregnant women with an indication for thromboprophylaxis (until six weeks postpartum). (Bistervels, 2022)
		Difference: 2 more per 1000 (CI 95% 15 fewer - 34 more)			

¹ Risk of Bias: no serious; Imprecision: very serious. Only data from one study; no events in both study groups

² Risk of Bias: no serious; Imprecision: very serious. Wide confidence intervals, only data from one study

Samenvatting literatuur

Update 2016

Women at increased risk of VTE during pregnancy and postpartum

There are four groups of women who require specific attention:

1. Carriers of a thrombophilia defect without a history of VTE.
2. Women with a family history of VTE.
3. Women with a history of VTE.
4. Other risk factors for VTE during pregnancy.

The above groups are described in the following paragraphs (note: for women with anticoagulation and a heart valve, see the module **artificial valves during pregnancy**; for women after a caesarean section, see the module **thromboembolism after a caesarean section**).

1. Carriers of a thrombophilia defect without a history of VTE

Thrombophilia is a term used to describe a tendency to VTE. This guideline discusses hereditary deficiencies

of antithrombin, protein C and protein S, factor V Leiden and the prothrombin 20210A mutation. Carriers of a hereditary thrombophilia defect have an increased risk of VTE during pregnancy and the postpartum, even if they never had a VTE. The relative risks and absolute risks of VTE related to pregnancy and postpartum are summarized in Table 2. In an Italian study, women with double heterozygosity for factor V Leiden and prothrombin mutation had a similar risk of pregnancy-related VTE as women with a single mutation (Martinelli, 1998). Approximately half of the estimated total risk is accounted for by the postpartum, defined in most studies as up to six weeks postpartum. The risk antepartum and postpartum is approximately the same, but the postpartum period is shorter than the antepartum period, so that the risk per day is considerably higher postpartum than antepartum. It is important to know the reason for testing; a first-degree family history of VTE is particularly important in estimating risk.

Table 2. Absolute risks of first VTE during and after pregnancy in thrombophilia with and without a positive family history (based on ACCP, 2012 (Table 7))

	Antitrombin, protein C of proteine S deficiency combined	Antitrombin deficiency	Protein C deficiency	Protein S deficiency	Factor V Leiden, heterozygous	Prothrombin 20210A mutation heterozygous	Factor V Leiden of Prothrombin 20210A mutation, homozygous
With family history (first degree) of VTE (%/pregnancy (95% CI))							
Pregnancy and postpartum combined	4,1 (1,7 to 8,3)	3,0 (0,08 to 15,8)	1,7 (0,4 to 8,9)	6,6 (2,2 to 14,7)	2,1 (0,7 to 4,9)	2,3 (0,8 to 5,3)	16,3
No family history of VTE (%/pregnancy (95% CI))							
Pregnancy and postpartum combined	-	0,7 (0,2 to 2,4)	0,7 (0,3 to 1,5)	0,5 (0,2 to 1,0)	1,2 (0,8 to 1,8)	1,0 (0,3 to 2,6)	4,8 (1,4 to 16,8)

2. Women with a significant family history of VTE

A relevant family history with at least one symptomatic first-degree relative is a risk factor for VTE (Tosetto, 2003), even when no thrombophilic defect can be demonstrated in the relative with VTE. The relative risk of VTE during pregnancy in a large case-control study was 8.5 (95% CI: 3.2 to 21.9%). In a large population study among pregnant women, a positive family history (first-degree) of VTE was found to increase the risk 3.7 times (0.4 to 32.1), and the absolute risk of a pregnancy-related VTE was found to be 0.8% (1/126) (Lindqvist, 1999).

3. Women with a history of VTE

A history of VTE is the most important risk factor for recurrence. Women with a history of VTE have an approximately 6% risk of recurrence antepartum if they do not receive prophylaxis (Brill-Edwards, 2000; Pabinger, 2005; De Stefano, 2006). The risk is higher in women in which previous VTE occurred without a triggering factor, or whose previous episode was triggered by the combined oral contraceptive pill,

pregnancy or the postpartum period, than in women who had a major triggering factor such as surgery, strict immobilization or trauma. The presence of hereditary thrombophilia does not significantly increase the risk of recurrent VTE (Segal, 2009), although data specific to pregnancy show inconsistent data (a trend towards a higher recurrence risk in Brill-Edwards and De Stefano, but not in the Pabinger study). The ACCP has categorized patients into three risk groups for VTE during or after pregnancy: low risk (major transit risk factor for VTE), intermediate (VTE associated with hormone use or related to pregnancy, or idiopathic (unprovoked) VTE), or high risk (multiple episodes of idiopathic VTE or persistent risk factors such as paralysis). Women in the high-risk group will often also use anticoagulation outside of pregnancy (see module Anticoagulation treatment during pregnancy).

4. Other risk factors for VTE during pregnancy

A history of superficial thrombophlebitis is a risk factor for VTE during pregnancy (OR 3.7 (95% CI: 1.2 to 11.1%) (Tosetto, 2003). It is plausible that the presence of repeatedly detected antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibodies, for discussion see the module '**thrombophilia and pregnancy complications**') in patients with pregnancy-related complications (recurrent miscarriage, severe fetal growth restriction, fetal death) (antiphospholipid syndrome) is a risk factor for VTE during or after pregnancy, although no risk estimates are available (Bates, 2004). Obesity is a risk factor for VTE, and a body mass index (BMI) of at least 29.0 kg/m² gives a two to three times greater chance of pulmonary embolism and DVT (Goldhaber, 1997; Stein, 2005). The impact of obesity was greatest in younger (<40 years) patients (RR 5.2). It is unknown whether there is an interaction between obesity and pregnancy or whether the increases in risk are simply additive.

Table 3. Summary of findings: antepartum and postpartum prophylactic-dose of LMWH versus no thromboprophylaxis for pregnant women with known thrombophilia (based on Table 8 in the ACCP guideline (ACCP, 2012). For current guidance regard the dose, see Recommendations

Outcome	Participants (studies, follow up)	Level of evidence (GRADE)	Relative effect ^a (95%-CI)	Risk without prophylaxis	Risk difference with LMWH (95%-CI)
Symptomatic VTE, DVT en LE	1953 (six RCT's) 27 to 35 days	LOW due to indirectness ^b and imprecision ^a	RR 0,36 (0,20 to 0,67)	Positive family history of VTE and homozygous factor V Leiden or prothrombin 20210A	
				15 VTE per 1.000 ^c	10 fewer VTE per 1.000 (12 fewer to 5 fewer)
				Positive family history of VTE and antithrombin, protein C, or protein S deficiency	
				20 VTE per 1.000 ^c	13 fewer VTE per 1.000 (16 fewer to 6 fewer)

	postoperative after large orthopedic interventions			Positive family history of VTE and homozygous factor V Leiden or prothrombin 20210A
				70 VTE per 1.000 ^c 47 fewer per 1.000 (56 fewer to 31 fewer)
				No family history of VTE but homozygous for factor V Leiden or prothrombin 20210A
				20 VTE per 1.000 ^c 13 fewer VTE per 1.000 (16 fewer to 3 fewer)
Severe bleeding ^e	5.456 (seven RCT's), three weeks to nine months	MODERATE due to indirectness ^b	RR 0,43 (0,11 to 1,65)	Antepartum period
				5 cases of bleeding per 1.000 ^d No significant difference: 3 fewer per 1.000 (van 3 fewer to 3 more)
				Postpartum period
				20 cases of bleeding per 1.000 ^d No significant difference: 11 fewer per 1.000 (van 18 fewer tot 13 more)

^a*Imprecision in risk estimates for VTE in thrombophilia without prophylaxis results in imprecision in estimated risk differences with LMWH prophylaxis.*

^b*The study population did not include pregnant women; different doses of LMWH were used; treatment was sometimes initiated before and sometimes after the procedure with a duration of 7 days in the hospital and 25 days after discharge. Outcomes were reported inconsistently.*

^c*Risk estimates for VTE without prophylaxis are based on observational studies (summarized in table S20 in the ACCP guideline). Antepartum risk estimates are based on an assumption of equal distribution of antepartum and postpartum VTE.*

^d*Risk estimates for major bleeding antepartum are from a systematic review by Greer (Blood 2005; 106 (2): 401 - 407).*

^e*Nonfatal maternal major bleeding is defined as symptomatic bleeding complications during pregnancy or up to 6 weeks postpartum in a critical site, with an Hb decrease of 2 g/dL, or bleeding resulting in transfusion of 2 units of blood or erythrocytes.*

Table 4. Summary of findings: antepartum and postpartum prevention of VTE with prophylactic dose of LMWH versus no prophylaxis in pregnant women with history of VTE (based on Table 6 ACCP)

Outcome	Participants (studies, follow up)	Level of evidence (GRADE)	Relative effect ^a (95%-CI)	Risk without prophylaxis	Risk difference with LMWH (95%-CI)
Symptomatic VTE, DVT en LE	1953 (six RCT's) 27 to 35 days postoperative after large orthopedic interventions	LOW due to indirectness ^b and imprecision ^a	RR 0,36 (0,20 to 0,67)	Low risk (major triggering factor)	
				20 VTE per 1.000 ^a	13 fewer VTE per 1.000 (16 fewer to 7 fewer)
				Intermediate and high risk (pregnancy or estrogen related, idiopathic or multiple previous VTE but without chronic anticoagulation)	
				80 VTE per 1.000 ^a	51 fewer VTE per 1.000 (65 fewer to 30 minder)
Severe bleeding ^b	1953 (six RCT's) 27 to 35 days postoperative after large orthopedic interventions	LOW due to indirectness ^b and imprecision ^a	RR 0,43 (0,11 to 1,65)	Antepartum period	
				5 cases of bleeding per 1.000 ^e	No significant difference: 3 fewer per 1.000 (3 fewer to 3 meer)
				Postpartum period	
				20 cases of bleeding per 1.000 ^e	No significant difference: 11 fewer per 1.000 (18 fewer to 13 more)

^aRisk assessment for VTE without prophylaxis is based on observational studies (summarized in table S16 in the ACCP guideline). Quality of evidence has been downgraded due to imprecision of these risk estimates. Antepartum risk assessment is based on an assumption of equal distribution of antepartum and postpartum VTE.

^bNonfatal maternal major bleeding is defined as symptomatic bleeding complications during pregnancy or up to 6 weeks postpartum in a critical site, with a Hb decrease of 1.24 mmol/L or bleeding resulting in transfusion of 2 units of blood or erythrocytes.

^cThe study population did not include pregnant women; different doses of LMWH were used; treatment was initiated sometimes before and sometimes after the procedure with a duration of 7 days in the hospital and 25 days after discharge. Outcomes were reported variable.

^dWide confidence intervals for the risk difference of major bleeding from LMWH include both benefit and harm.

^eRisk estimates for major bleeding antepartum are from a systematic review by Greer (Blood 2005; 106 (2): 401-407).

Update 2024

Description of studies

One study was included in the analysis of the literature (Bistervels, 2022). Important study (Highlow study) characteristics and results are summarized in Table 5. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Bistervels (2022) performed an open-label, randomised, controlled study in 70 hospitals in the Netherlands (46.5% of included patients), France, Ireland, Belgium, Norway, Denmark, Russia, Canada and the USA. Inclusion criteria were pregnant women ≥ 18 years of age, history of objectively confirmed VTE and a

gestational age of ≤ 14 weeks. Exclusion criteria were a previous VTE related to a major risk factor only, an indication for therapeutic-dose anticoagulants, or a contra-indication to LMWH. Women were allowed to participate more than once (with a new randomisation) in case of a new pregnancy.

Table 5. Characteristics of included studies

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure) ¹
Bistervel, 2022	<i>N at baseline</i> Intervention (I): 555 Control (C): 555 <i>Age</i> I: 32.0 (4.8) C: 32.0 (4.8) <i>Sex</i> 100% females	Intervention: Weight-adjusted intermediate-dose LMWH (enoxaparin, nadroparin, dalteparin or tinzaparin) Control: Fixed low-dose LMWH See Table 6 in the study article for details on the doses per group and type of LWMH.	Until six weeks postpartum ²	Mortality Major bleeding VTE DVT PE	Investigator initiated with funding by both commercial (Pfizer, GSK/Aspen) and non-commercial organizations, but no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. Conflicts of interest reported for several authors; grants outside of the submitted work.	Low (all outcome measures)

¹For further details, see risk of bias table in the appendix.

²Bistervels (2022) also reported data for three months follow-up, not included for the current literature analysis.

Table 6. Dosing schemes for different types of LMWH , by treatment group (adapted from Bistervels (2022))

	Nadroparin Dose, IU	Enoxaparin Dose, IU	Dalteparin Dose, IU	Tinzaparin, Dose, IU
Weight-adjusted intermediate dose group				
<50 kg bodyweight	3800	6000	7500	4500
70 to <100 kg bodyweight	5700	8000	10000	7000
70 to <100 kg bodyweight	7600	10000	12500	10000
≥100 kg bodyweight	9500	12000	15000	12000
Fixed low-dose group				
<100 kg bodyweight	2850	4000	5000	3500
≥100 kg bodyweight	3800	6000	7500	4500
<i>Alle doses are administered once daily.</i>				
<i>IU: International unit.</i>				

Results

Bistervels (2022) reported on the outcomes mortality, venous thromboembolism (VTE), including pulmonary embolism (PE) and deep-vein thrombosis (DVT), and major bleeding (inc. fluxus postpartum) until three months postpartum. For the current analysis, results were reported until six weeks postpartum. Results were reported for complete follow-up, as well as for the antepartum and postpartum phase separately (early and late postpartum for the outcome major bleeding).

Mortality

Bistervels (2022) reported no maternal deaths during the study.

Major bleeding

Bistervels (2022) reported on the outcome major bleeding until six weeks postpartum. Major bleeding occurred in a total of 23/520 (4.4%) patients in the intermediate-dose group, compared to 20/525 (3.8%) in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is 0.01 (-0.02 to 0.03) in favor of the low-dose group, which is not considered clinically relevant.

Antepartum major bleeding occurred in a total of 2/520 (0.4%) patients in the intermediate-dose group, compared to 2/525 (0.4%) patients in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is 0.00 (-0.01 to 0.01) in favor of neither of the two study groups.

Late postpartum major bleeding occurred in a total of 2/520 (0.4%) patients in the intermediate-dose group, compared to 0/525 patients in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is 0.00 (-0.02 to 0.02) in favor of neither of the two study groups.

Fluxus postpartum

Fluxus postpartum, in Bistervels (2022) reported as early postpartum major bleeding, occurred in a total of 19/520 (3.7%) patients in the intermediate-dose group, compared to 18/525 (3.4%) patients in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is 0.01 (-0.02 to 0.03) in favor of the low-dose group,

which is not considered clinically relevant.

Venous thromboembolism (VTE)

Bistervels (2022) reported on the outcome VTE until six weeks postpartum. VTE occurred in a total of 11/555 (2.0%) patients in the intermediate-dose group, compared to 16/555 (2.9%) patients in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is -0.01 (-0.03 to 0.01) in favor of the intermediate-dose group, which is not considered clinically relevant.

Antepartum VTE occurred in a total of 5/555 (0.9%) patients in the intermediate-dose group, compared to 5/555 (0.9%) patients in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is 0.00 (-0.01 to 0.01) in favor of neither of the two study groups. Postpartum VTE occurred in a total of 6/555 (1.1%) patients in the intermediate-dose group, compared to 11/555 (2.0%) patients in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is -0.01 (-0.02 to 0.01) in favor of the intermediate-dose group, which is not considered clinically relevant.

Pulmonary embolism (PE)

Bistervels (2022) reported on the outcome PE until six weeks postpartum. PE occurred in a total of 1/555 (0.2%) patients in the intermediate-dose group, compared to 9/555 (1.6%) patients in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is -0.01 (-0.03 to 0.00) in favor of the intermediate-dose group, which is not considered clinically relevant.

Antepartum PE occurred in 0/555 patients in the intermediate-dose group, compared to 2/555 (0.4%) patients in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is 0.00 (-0.01 to 0.00) in favor of neither of the two study groups.

Postpartum PE occurred in a total of 1/555 (0.2%) patients in the intermediate-dose group, compared to 7/555 (1.3%) patients in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is -0.01 (-0.02 to 0.00) in favor of the intermediate-dose group, which is not considered clinically relevant.

Deep-vein thrombosis (DVT)

Bistervels (2022) reported on the outcome DVT until six weeks postpartum. DVT occurred in a total of 8/555 (1.4%) patients in the intermediate-dose group, compared to 6/555 (1.1%) in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is 0.00 (-0.01 to 0.02) in favor of neither of the two study groups. Antepartum DVT occurred in a total of 4/555 (0.7%) patients in the intermediate-dose group, compared to 3/555 (0.5%) patients in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is 0.00 (-0.01 to 0.01) in favor of neither of the two study groups. Postpartum DVT occurred in a total of 4/555 (0.7%) patients in the intermediate-dose group, compared to 3/555 (0.5%) in the low-dose group. The corresponding risk difference (RD, 95% CI) is 0.00 (-0.01 to 0.00) in favor of neither of the two study groups.

Zoeken en selecteren

Update 2016

The recommendations in this module are based on the chapter "VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy" of the ACCP guideline of 2012. Based on this ACCP guideline, in which the GRADE

method was used to assess the strength of the evidence, recommendations regarding thromboprophylaxis during pregnancy and/or postpartum were changed drastically compared to the ACCP guideline of 2008 and the CBO guideline of 2008. On parts where the recommendations were not changed, the text from the CBO guideline was maintained. No additional search was performed.

Update 2024

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):

What are the (un)favorable effects of a higher dose of thromboprophylaxis compared to a standard dose of thromboprophylaxis in pregnant women with an indication for thromboprophylaxis?

Table 1. PICO

Patients	Pregnant women with an indication for thromboprophylaxis (including six weeks postpartum)
Intervention	Higher dose of LMWH
Control	Standard (low) dose of LMWH
Outcomes	Mortality, major bleeding, fluxus postpartum, symptomatic venous thromboembolism
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials since 1995

Relevant outcome measures

The guideline panel considered mortality, major bleeding, fluxus postpartum and VTE as **critical** outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined a risk difference of 3% as a minimal clinically (patient) important difference for all outcome measures, based on the ACCP guideline and expert opinion.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 1995 until 21 May 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 661 hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic reviews of) RCT's according to the PICO. A total of seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, six studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and one study was included.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid : 01-05-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bistervels IM, Buchmüller A, Wiegers HMG, Ní Áinle F, Tardy B, Donnelly J, Verhamme P, Jacobsen AF, Hansen AT, Rodger MA, DeSancho MT, Shmakov RG, van Es N, Prins MH, Chauleur C, Middeldorp S; Highlow Block writing committee; Highlow Investigators. Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022 Nov 19;400(10365):1777-1787. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02128-6. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36354038.

Bistervels IM, Wiegers HMG, Áinle FN, Bleker SM, Chauleur C, Donnelly J, Jacobsen AF, Rodger MA, DeSancho MT, Verhamme P, Hansen AT, Shmakov RG, Ganzevoort W, Buchmüller A, Middeldorp S; Highlow Investigators. Onset of labor and use of analgesia in women using thromboprophylaxis with 2 doses of low-molecular-weight heparin: insights from the Highlow study. *J Thromb Haemost*. 2023 Jan;21(1):57-67. doi: 10.1016/j.jtha.2022.11.004. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36695396.

Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F, Lansing J, Balduzzi S, Darzi A, Morgano GP, Neumann I, Nieuwlaat R, Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Wiercioch W. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3198-3225. doi: 10.1182/bloodadvances.2018022954. Erratum in: *Blood Adv*. 2023 May 09;7(9):1671. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008147. PMID: 30482763; PMCID: PMC6258910.

Tromboseprofylaxe bij vrouwen na een sectio caesarea

Uitgangsvraag

Welke vrouwen moeten tromboseprofylaxe krijgen na een sectio caesarea?

Aanbeveling

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

Geef vrouwen na sectio caesarea met persisterende risicofactoren leidend tot een VTE risico groter dan 3% (tabel 4 onder 'samenvatting literatuur') tromboseprofylaxe met LMWH. Overweeg bij deze vrouwen verlengde profylaxe gedurende zes weken postpartum.

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

Overwegingen

Op grond van overwegingen met betrekking tot implementatie in de klinische praktijk (NVOG) heeft het advies om de in de ACCP gesuggereerde risicofactoren toe te passen gedurende de ziekenhuisopname weinig draagvlak. Derhalve kiezen de auteurs van deze Nederlandse richtlijn voor de benadering om alle vrouwen met een niet-verhoogd bloedingsrisico die een sectio caesarea hebben ondergaan tijdens de ziekenhuisopname tromboseprofylaxe te geven. De optimale duur van profylaxe na sectio caesarea is nooit onderzocht. Extrapolerend van gegevens uit de algemene chirurgie is profylaxe tot ontslag uit het ziekenhuis het meest rationeel. Voor verlengde profylaxe kan worden gekozen bij vrouwen bij wie risicofactoren (één majeure of twee mineure) persisteren na ziekenhuisontslag. Gezien de risicoverhoging die tot 6 weken postpartum het sterkst is (Kamel, 2014), is het rationeel in dat geval deze duur aan te houden.

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Risicofactoren voor VTE na sectio caesarea

Het risico op VTE na sectio caesarea is hoger dan na vaginale partus. Na een spoedsectio is het risico op VTE hoger dan na een primaire sectio (Bates, 2012). Additionele risicofactoren zoals eerdere VTE, bekende trombofilie, een leeftijd van meer dan 35 jaar en obesitas verhogen dit risico. Het basis risico op VTE na sectio caesarea bedraagt vijf per 1000 hetgeen wordt beschouwd als laag risico. In tabel 4 (Table 3, ACCP) worden

majeure en mineure risicofactoren weergegeven. Aanwezigheid van tenminste één majeure risicofactor (OR>6) of tenminste twee mineure risicofactoren (gecombineerd leidend tot OR>6) geven een absoluut risico op VTE na sectio caesarea van 3%, de grens waarbij tromboseprofylaxe geïndiceerd is op basis van risk/benefit ratio na sectio caesarea. Uit de GRADE tabel 5, ACCP, kan worden afgeleid dat vrouwen met een risico lager dan 3% geen voordeel van LMWH ondervinden.

Tabel 4 Risicofactoren voor VTE die leiden tot een risico op postpartum VTE > 3% na sectio caesarea (gebaseerd op tabel 3 ACCP)

Majeure risicofactoren (odds ratio >6): aanwezigheid van tenminste 1 één risicofactor geeft een risico op postpartum VTE van >3% na sectio caesarea

- Immobilititeit (strikte bedrust gedurende tenminste één week tijdens de zwangerschap)
- Postpartum haemorrhagie ≥ 1000 ml met chirurgie
- Voorgeschiedenis van VTE
- Pre-eclampsie met foetale groeivertraging
- Thrombofilie
- Antitrombine deficiëntie
- Factor V Leiden (homozygoot of heterozygoot),
- Protrombine G20210A mutatie (homozygoot of heterozygoot)
- Comorbiditeit
- SLE
- Cardiale morbiditeit
- Sikkkelcelziekte
- Blood transfusie
- Postpartum infectie

Mineure risicofactoren (odds ratio >6 indien gecombineerd): aanwezigheid van tenminste twee risicofactoren of één risicofactor na spoed sectio caesarea geeft een risico op postpartum VTE van >3% na sectio caesarea

- BMI>30kg/M2
- Meerlingzwangerschap
- Postpartum haemorrhagie >1L
- Roken >10 sigaretten per dag
- Foetale groeivertraging (<2.5th percentiel gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en geslacht)
- Trombofilie
- Proteïne C deficiëntie
- Proteïne S deficiëntie
- Preeclampsie

Referentie ACCP 2012

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

Tabel 5 Samenvatting van bevindingen: LMWH versus geen tromboprofylaxe voor preventie van VTE in vrouwen die een sectio caesarea ondergaan.

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

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

Zoeken en selecteren

De aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op het hoofdstuk "VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy" uit de ACCP richtlijn van 2012. Op grond van deze ACCP richtlijn, waarin is gewerkt

volgens de GRADE systematiek, zijn de aanbevelingen met betrekking tot tromboseprofylaxe in de zwangerschap en/of postpartum ingrijpend gewijzigd ten opzichte van de ACCP 2008 en de CBO Richtlijn uit 2008. Daar waar de aanbevelingen niet zijn gewijzigd, is de tekst uit de CBO gehandhaafd. Er is geen aanvullende systematische search gedaan.

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

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

Anticoagulantia die geschikt zijn ter preventie van VTE tijdens de zwangerschap

Uitgangsvraag

Welke anticoagulantia zijn geschikt ter preventie van VTE tijdens de zwangerschap, en in welke dosis?

Aanbeveling

Indien tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap geïndiceerd is, kies dan voor LMWH.

Gebruik géén vitamine K antagonisten of DOAC tijdens de zwangerschap.

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

Overwegingen

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies / Summary of Findings

//	UFH en LMWH gebruik tijdens de zwangerschap verhogen het risico op teratogene of foetale complicaties niet.
//	VKA in de zwangerschap verhogen het risico op teratogene en foetale complicaties.
//	DOACs in de zwangerschap verhogen het risico op teratogene en foetale complicaties.
//	De optimale dosering van LMWH voor tromboseprofylaxe in de zwangerschap is niet bekend

Samenvatting literatuur

Effecten van anticoagulantia op het (ongeboren) kind

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

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

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

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

Effecten van heparines op de moeder

Het risico op ernstig bloedverlies tijdens het gebruik van heparine is 2%, even hoog als bij niet-zwangeren die met anticoagulantia worden behandeld. Uit diverse cohortstudies lijkt het risico op bloedingen door LMWH tijdens de zwangerschap laag (Bates, 2012). Huidreacties (jeuk, pijn, infiltraatvorming) tijdens het gebruik van LMWH (dat subcutaan wordt gegeven) komen bij zwangeren frequent voor. In een Nederlandse cohortstudie werd een incidentie van 29% gerapporteerd bij vrouwen die vooral met therapeutische doseringen LMWH werden behandeld (Bank, 2003). In andere studies bij zwangere vrouwen wordt de incidentie van huidreacties veel lager geschat (Sanson, 1999), hetgeen waarschijnlijk een gevolg is van onderrapportage (Schindewolf, 2013).

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

Osteoporose is beschreven bij langdurig gebruik van ongefractioneerde heparine; het risico op vertebrale fracturen wordt geschat op 2 tot 3%. LMWH heeft een aanzienlijk lager risico op osteoporose dan heparine. Bij een vergelijkende studie van dalteparine en ongefractioneerde heparine, verschilde de botdensiteit niet

tussen de zwangeren die met dalteparine waren behandeld en de gezonde zwangeren, terwijl de botdichtheid bij ongefractioneerde heparine wel significant was afgenomen (Bates, 2012).

Dosis van LMWH voor tromboseprofylaxe

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

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-03-2016

Beoordeeld op geldigheid: 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

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

Het beste beleid bij zwangere vrouwen die buiten de zwangerschap antistolling gebruiken

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Stop orale antistolling bij vrouwen die buiten de zwangerschap antistolling gebruiken zodra ze zwanger zijn en start therapeutische dosis LMWH (Voor vrouwen met mechanische hartkleppen wordt verwezen naar de module "[Kunstkleppen tijdens de zwangerschap](#)").

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

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

Overweeg fenprocoumon te vervangen door acenocoumarol bij zwangerschapswens.

Overwegingen

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

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

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

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

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

Specifieke maatregelen die nodig zijn tijdens de bevalling bij het gebruik van anticoagulantia

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

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

Overwegingen

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

Tijdens gebruik van therapeutische doses LMWH is er mogelijk een verhoogd risico op peripartaal

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

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Knol HM, Kemperman RF, Kluin-Nelemans HC, et al. Haemostatic variables during normal menstrual cycle. A systematic review. Thromb Haemost. 2012;107(1):22-9. doi: 10.1160/TH11-07-0481. Epub 2011 Dec 8.

Roshani S, Cohn DM, Stehouwer AC, et al. Incidence of postpartum haemorrhage in women receiving therapeutic doses of low-molecular-weight heparin: results of a retrospective cohort study. BMJ Open. 2011;1(2):e000257. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000257. Print 2011.

Geschikte anticoagulantia voor vrouwen die borstvoeding geven

Uitgangsvraag

Welke anticoagulantia zijn geschikt voor vrouwen die borstvoeding geven?

Aanbeveling

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

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

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

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

Geef geen DOACs aan patiënten die borstvoeding geven.

Overwegingen

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

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

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

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

Von Kries R, Nöcker D, Schmitz-Kummer E, et al. Transfer of phenprocoumon in breast milk. Is oral anticoagulation with phenprocoumon a contraindication for breastfeeding? 141 Monatsschrift Kinderheilkunde?: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde 505507 (1993).

de Winter JP, Joosten KF, Ijland MM, Verkade HJ, Offringa M, Dorrius MD, van Hasselt PM; New Dutch practice guideline for administration of vitamin K to full-term newborns. Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155(18):A936.

Vrouwen met zwangerschapscomplicaties die baat hebben bij tromboseprofylaxe

Uitgangsvraag

Welke vrouwen met zwangerschapscomplicaties hebben baat bij tromboseprofylaxe?

Aanbeveling

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

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

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

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

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

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

Overwegingen

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

Hoewel de evidence van effectiviteit van acetylsalicylzuur en/of LMWH bij APS niet van hoge kwaliteit is, wordt in nationale en internationale richtlijnen gesuggereerd deze medicatie voor te schrijven. In afwezigheid

van bewijs dat LMWH bij vrouwen met erfelijke trombofilie en zwangerschapscomplicaties de kans op een succesvolle zwangerschap verbetert wordt behandeling afgeraden, tenzij in de context van een klinische trial. Inmiddels is er overtuigend bewijs dat acetylsalicylzuur en/of LMWH bij vrouwen met onverklaarde miskramen géén effect heeft op de uitkomst van een volgende zwangerschap, maar wel bijwerkingen geeft (De Jong, 2014).

Onderbouwing

Achtergrond

Bij meer dan de helft van de paren met herhaalde miskramen kan geen oorzaak worden aangetoond. Verworven en erfelijke risicofactoren voor veneuze trombose, trombofilie genoemd, vormen een etiologische factor bij een klein deel van de vrouwen met herhaalde miskramen. Er is een associatie tussen een belaste obstetrische voorgeschiedenis (intra-uteriene vruchtdood, ernstige intra-uteriene groeivertraging, herhaalde miskramen, vroege pre-eclampsie) en diverse trombofiliefactoren zoals het lupus anticoagulans, positieve anticardiolipine antistoffen (antifosfolipiden syndroom, APS), APC resistentie, factor V Leiden en factor II mutatie (Bates, 2004; Pabinger, 2005).

Voor de diagnose APS is de aanwezigheid vereist van tenminste één klinisch verschijnsel (trombose, herhaalde miskramen of intra-uteriene vruchtdood) en het bij herhaling (interval minstens 12 weken) aanwezig zijn van lupus anticoagulans (LAC) en/of matig tot hoge spiegels anticardiolipine-antistoffen (ACA's) of β 2-glycoproteïne-antistoffen (Miyakis, 2006).

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

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

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

Het staat niet vast dat behandeling met acetylsalicylzuur en/of LMWH bij vrouwen met herhaalde miskramen en erfelijke trombofilie leidt tot een gunstig effect in een volgende zwangerschap (De Jong, 2014; Rodger,

2014). Er lopen thans diverse onderzoeken naar het nut en de veiligheid hiervan, waaronder de Nederlandse ALIFE2 studie.

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bates S, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126(Suppl): 627S-44S.

de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;7:CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.

Empson M, Lassere M, Craig JC, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(2).

Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. Obstetrics & Gynecology 2002;100(3):408-13.

Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2014;160(10):695-703. doi: 10.7326/M13-2844.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006;4(2):295-306.

Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies) [see comments]. BMJ 1997;314(7076): 253-7.

Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. Lancet. 2014;384(9955):1673-83. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5. Epub 2014 Jul 24.

de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. J Thromb Haemost. 2012 Jan;10(1):64-72. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553

Preventie veneuze trombo-embolie bij fertiliteitsbevorderende behandelingen (IVF)

Uitgangsvraag

Bij welke vrouwen die IVF ondergaan is tromboseprofylaxe nodig?

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

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

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

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

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

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

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

Mára M, Koryntová D, Rezábek K, et al. Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: retrospective clinical study [in Czech]. Ceska Gynekol. 2004;694:312-316.

Preventie van trombose bij neonaten en kinderen tot 18 jaar

Uitgangsvraag

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

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is deze module is onderverdeeld in submodules, zie hieronder.

Onderbouwing

Achtergrond

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

De laatste jaren neemt de incidentie van VTE toe bij kinderen. Dit wordt verklaard door de toegenomen overleving van chronisch zieke kinderen met hypercoagulabiliteit, door verbetering van (beeldvormende) diagnostiek en door toename van chirurgische mogelijkheden en beschikbare hulpmiddelen, zoals centraal veneuze katheters. De mortaliteit van VTE is ongeveer 2% (Monagle, 2000). De morbiditeit als gevolg van VTE is ook bij kinderen aanzienlijk. Gespecificeerd, treedt een recidief trombose op bij vier tot 21% (Chan, 2012) en post trombotische klachten bij gemiddeld 26% van de kinderen met veneuze trombose (Goldenberg, 2010). Om deze reden is preventie van trombose van groot belang. Er zijn echter geen goede internationale richtlijnen voor het voorschrijven van trombose profylaxe bij kinderen met een verhoogd risico op trombose. In de meest recente ACCP richtlijn (2012) worden adviezen ten aanzien van trombose profylaxe gegeven in een aantal patiëntengroepen met een verhoogd trombose risico (Monagle, 2012). In deze Nederlandse richtlijn wordt op basis van de ACCP richtlijn en een systemische literatuur analyse per patiëntengroep een advies ten aanzien van de noodzaak van profylaxe geformuleerd. Hierbij hebben wij een onderverdeling gemaakt naar leeftijd (kinderen ≤ 12 jaar en kinderen > 12 jaar [adolescenten]). Daar over het algemeen VTE vooral op de adolescentie leeftijd optreedt en bewijskracht over effectiviteit en veiligheid van tromboseprofylaxe bij kinderen ontbreekt, adviseert de werkgroep vooralsnog om bij adolescenten de volwassen richtlijnen te volgen, tenzij deze richtlijn anders aangeeft. Hierbij dient het beleid veelal geïndividualiseerd te worden, waarbij het belangrijk is om het risico op trombose af te wegen tegen het risico op bijwerkingen van de tromboseprofylaxe (i.e. bloedingen). Aanbevelingen voor trombose profylaxe bij pediatrische patiënten met een cardiologische aandoening zijn te vinden in een aparte richtlijn.

Conclusies / Summary of Findings

De conclusies zijn uitgewerkt in de submodules.

Samenvatting literatuur

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

Zoeken en selecteren

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

Wat is de effectiviteit en veiligheid van trombose profylaxe (bestaande uit kousen, ongefractioneerde (intraveneuze) heparine, laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH), antitrombine concentraat, vitamine K antagonisten, trombocyten aggregatieremmers) in vergelijking met geen trombose profylaxe:

- bij kinderen met thuis Totaal Parenterale Voeding (TPV)?
- bij kinderen met een maligniteit?
- bij kinderen op de neonatale intensive care unit (NICU)?
- bij kinderen op de pediatrie intensive care unit (PICU)?
- bij kinderen na trauma?
- bij kinderen met een centraal veneuze katheter?
- bij kinderen met een auto-immuunziekte ?
- bij kinderen met inflammatoire darmziekte?
- bij kinderen met een nierziekte?
- bij kinderen na een (orthopedische) operatie?

Relevante uitkomstmaten

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

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

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar reviews, gerandomiseerde studies (RCT's) en ander onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 1.011 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend onderzoek, vergelijking van profylaxe en geen profylaxe (gebruikelijk zorg of placebo), met een van de genoemde uitkomstmaten, met voldoende data presentatie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 52 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 48 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en vier studies definitief geselecteerd.

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

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Newall,F.; Barnes,C.; Savoia,H.; Campbell,J.; Monagle,P. 2003	Exclusie, zit al in de ACCP 2012
(Abbott et al.,2009)	Exclusie, zit in review
(Elhasid et al.,2001)	Exclusie, zit in review
(Harlev et al.,2010)	Exclusie, zit ook in Review (niet bij systematische analyse, maar wel bij cohorts)
(Meister et al.,2008)	Exclusie, zit in review
(Mitchel et al.,2003)	Excl: zit in cochrane
(Mitchel et al.,2010)	Exclusie: geen RCT
(Ruud, Holmstrom, De, Hogstad, & Wesenberg,2006)	Exclusie, zit in review
(Faustino et al.,2011)	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag
(Pierce, Wade, & Mok,2000)	Exclusie: gaat over een heparine gebonden lijn, valt buiten UV
Faustino,E.V.; Hanson,S.; Spinella,P.C.; Tucci,M.; O'Brien,S.H.; Nunez,A.R.; Yung,M.; Truemper,E.; Qin,L.; Li,S.; Marohn,K.; Randolph,G.; PROphylaxis against ThRombosis prACTice (PROTRACT) Study Investigators of the PALISI BloodNet 2014	Exclusie: gaat over het daadwerkelijk gebruik van profylaxe, niet over de uitkomsten daarvan.
Hanson,S.J.; Punzalan,R.C.; Christensen,M.A.; Ghanayem,N.S.; Kuhn,E.M.; Havens,P.L. 2012	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag (geen vergelijking verschillende behandelingen).
Reiter,P.D.; Wathen,B.; Valuck,R.J.; Dobyns,E.L. 2012	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag (geen vergelijking verschillende behandelingen).
Braga AJ, Young AE. Preventing venous thrombosis in critically ill children: what is the right approach? Paediatric Anaesthesia 2011 Apr;21(4):435-40.	Exclusie: Geen vergelijkende onderzoeken, geen sys review. Gaat over wat instellingen nu doen aan beleid. Wel interessant voor overwegingen
Ullman A, Long D, Horn D, Woosley J, Coulthard MG. The KIDS SAFE checklist for pediatric intensive care units. American Journal of Critical Care 2013 Jan;22(1):61-9.	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag (geen vergelijking verschillende behandelingen).

Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, Stroud MA, Streck CJ. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. <i>Journal of Pediatric Surgery</i> 2013 Jun;48(6):1413-21.	Exclusie: alleen niet vergelijkende studies.
(Hansonet al.,2012)	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Hanson,S.J.; Punzalan,R.C.; Greenup,R.A.; Liu,H.; Sato,T.T.; Havens,P.L. 2010	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Van Arendonk,K.J.; Schneider,E.B.; Haider,A.H.; Colombani,P.M.; Stewart,F.D.; Haut,E.R. 2013	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Truitt,A.K.; Sorrells,D.L.; Halvorson,E.; Starring,J.; Kurkchubasche,A.G.; Tracy,T.F.,Jr.; Luks,F.I. 2005	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Jones,T.; Ugalde,V.; Franks,P.; Zhou,H.; White,R.H. 2005	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Azu,M.C.; McCormack,J.E.; Scriven,R.J.; Brebbia,J.S.; Shapiro,M.J.; Lee,T.K. 2005	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
(Anton et al.,2009)	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag (gaat over heparin bonded catheters).
(Bracho-Blanchet et al.,2010)	Exclusie: artikel alleen beschikbaar in Spaans
(Long & Coulthard,2006)	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag (gaat over heparin bonded catheters).
(Maleet al.,2003)	Exclusie: geen ECT
(Massicotte et al.,2003)	Exclusie: zit in review Schoot
Worly,J.M.; Fortenberry,J.D.; Hansen,I.; Chambliss,C.R.; Stockwell,J. 2004	Exclusie: geen RCT, te weinig patienten.
Harney,K.M.; McCabe,M.; Branowicki,P.; Kalish,L.A.; Neufeld,E.J. 2010	Exclusie: niet vergelijkend onderzoek.
Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. [Review]. <i>American Journal of Gastroenterology</i> 2011 Apr;106(4):574-88.	Exclusie voor literatuuranalyse: is een richtlijn, ze zeggen dat ze gezocht hebben, maar niet systematisch, en onvoldoende data presentatie. Mogelijk wel bruikbaar voor overwegingen.
Lazzerini M, Bramuzzo M, Maschio M, Martelossi S, Ventura A. Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: systematic review. [Review]. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> 2011 Oct;17(10):2174-83.	Exclusie: geen vergelijking interventies, ook inclusie niet vergelijkende studies

Zitomersky,N.L.; Levine,A.E.; Atkinson,B.J.; Harney,K.M.; Verhave,M.; Bousvaros,A.; Lightdale,J.R.; Trenor,C.C.,III 2013	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
(Esfandiar, Otukesh, Sharifian, & Hoseini,2012)	Exclusie: andere patiëntenpopulatie (kinderen direct na niertransplantatie)
(Sharathkumaret al.,2007)	Nier patiënten?
Greenwald,L.J.; Yost,M.T.; Sponseller,P.D.; Abdullah,F.; Ziegfeld,S.M.; Ain,M.C. 2012	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
(Kim & Sabharwal,2014)	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Bidlingmaier C, Kenet G, Kurnik K, Mathew P, Manner D, Mitchell L, et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: a systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies. [Review]. Seminars in Thrombosis & Hemostasis 2011 Oct;37(7):814-25.	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J, Davis D. Thromboprophylaxis in a pediatric hospital: a patient-safety and quality-improvement initiative. Pediatrics 2011 May;127(5):e1326-e1332.	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Shah PS, Shah N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;2:CD005983	Exclusie: andere vraag (uitkomstmaat: patency van lijn).
Shah PS, Shah N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. [Review] [28 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(4):CD005983.	Exclusie: reeds update verschenen in 2014, die is geïncludeerd
Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials. [Review] [1 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000;(2):CD000949	Exclusie: gaat over umbilical artery catheters (andere patiëntpopulatie).
(Branchfordet al.,2012)	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
(Rouzrokh, Abbasi, Mirshemirani, & Sobhiyeh,2010)	Exclusie: gaat over volwassen patiënten.
(Shahet al.,2007)	Exclusie: zit al in de review van Shah, 2009
Abu-El-Haija,M 2014	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Emley,T.E.; Cain,M.P. 2005	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.
Sharathkumar,A.A.; Mahajerin,A.; Heidt,L.; Doerfer,K.; Heiny,M.; Vik,T.; Fallon,R.; Rademaker,A. 2012	Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.

Stem,J.; Christensen,A.; Davis,D.; Raffini,L.
2013

Exclusie: geen RCT, geen vergelijking interventies.

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

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

Abbott LS, Deeveska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009;114(25):5146-51.

Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251-7.

Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. J Pediatr. 1995;126(3):358-63.

Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. The Journal of pediatrics. 2014;165(4):793-8.

Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2010;95(4):F252-7.

Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. Haematologica. 2012;97(4):509-15.

Brasseur B VC, Hermans C. Impact of prophylactic administration of FFP on hypofibrinogenemia in pediatric patients treated with L-asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. ISTH2007.

Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. ThrombRes. 2006;118(1):3-12.

Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2012;2012:439-43.

Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood CoagulFibrinolysis. 2001;12(5):367-70.

Faustino EV, Lawson KA, Northrup V, et al. Mortality-adjusted duration of mechanical ventilation in critically ill children with symptomatic central venous line-related deep venous thrombosis. Crit Care Med. 2011a;39(5):1151-6.

Faustino EV, Patel S, Thiagarajan RR, et al. Survey of pharmacologic thromboprophylaxis in critically ill children. Crit Care Med. 2011b;39(7):1773-8.

Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. Haematologica. 2010;95(11):1952-9.

Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. Journal of nephrology. 2001;14(2):104-9.

Hanson SJ, Punzalan RC, Arca MJ, et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma. The journal of trauma and acute care surgery.

2012;72(5):1292-7.

Hanson SJ, Punzalan RC, Greenup RA, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The Journal of trauma*. 2010;68(1):52-6.

Harlev D, Zaidman I, Sarig G, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thrombosis research*. 2010;126(2):93-7.

Higgerson RA, Lawson KA, Christie LM, et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011;12(6):628-34.

Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *CochraneDatabaseSystRev*. 2005(3):CD004498.

Kamala F, Boo NY, Cheah FC, et al. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2002;91(12):1350-6.

Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(6):989-97.

Kim JH, Lee YS, Kim SH, et al. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology*. 2001;219(3):645-50.

Mahajerin A BB, Amankwah EK, Raffini L, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk assessment models. *Haematologica*. 2015;accepted.

Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, et al. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr*. 1984;105(4):549-57.

Male C, Julian JA, Massicotte P, et al. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost*. 2005;94(3):516-21.

Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *ThrombRes*. 2003;109(2-3):101-8.

Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *PediatrBlood Cancer*. 2008;50(2):298-303.

Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost*. 2003;90(2):235-44.

Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010;115(24):4999-5004.

Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763-6.

Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.

Newall F, Barnes C, Savoia H, et al. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics*. 2003;112(5):E386-E8.

Narang S1 Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk Factors for Umbilical Venous Catheter-Associated Thrombosis in Very Low Birth Weight Infants in *Ped Blood and Cancer* 2009 Jan;52(1):75-9.

O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):251-6.

Ramage IJ, Bailie A, Tyerman KS, et al. Vascular access survival in children and young adults receiving long-term hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(4):708-14.

Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, et al. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *PediatrCrit Care Med*. 2012;13(4):381-6.

Ruud E, Holmstrom H, De LC, et al. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with

- malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr.* 2006a;95(9):1053-9.
- Ruud E, Holmstrom H, de LC, et al. Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study. *PediatrHematolOncol.* 2006b;23(3):207-16.
- Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, et al. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev.* 2013;9:CD009160.
- Shah PS, Kalyn A, Satodia P, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics.* 2007;119(1):e284-e91.
- Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev.* 2008(2):CD002772.
- Sharathkumar A, Hirschl R, Pipe S, et al. Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients. *The journal of vascular access.* 2007;8(4):235-44.
- Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt L, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2012;10(7):1326-34.
- Sneath N. Are supine chest and abdominal radiographs the best way to confirm PICC placement in neonates? *Neonatal Netw.* 2010;29(1):23-35.
- Sol JJ KH, de Neef M, Smets A, et al. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;Accepted.
- Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *Journal of pediatric surgery.* 2013;48(6):1413-21.
- Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, et al. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res.* 2008;122(6):782-5.
- Unal S, Ekici F, Cetin, II, et al. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates. *Thrombosis research.* 2012;130(5):725-8.
- Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, et al. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? *JAMA surgery.* 2013;148(12):1123-30.
- Van Ommen CH, Chan AK. Supportive care in pediatric cancer: the road to prevention of thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(3):371-81.
- Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *JPediatr.* 2001;139(5):676-81.
- Van Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: how to treat and to prevent? *Thromb Res.* 2010;126(6):465-70.
- Van Ommen CH. Venous thromboembolic disease in childhood. *Epidemiology, risk factors and outcome.* 2002.
- Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. *The Journal of trauma.* 2002;52(5):922-7.
- Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition. *JPEN JPparenterEnteral Nutr.* 2012;36(4):456-62.
- Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *VascHealth Risk Manag.* 2008;4(6):1337-48.
- Zaunschirm A, Muntean W. Correction of hemostatic imbalances induced by L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology and oncology.* 1986;3(1):19-25.

Neonaten met een centraal veneuze catheter

Uitgangsvraag

Wat is de optimale trombose profylaxe bij neonaten met een centraal veneuze catheter?

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

Vooralsnog is profylactische antistolling om trombose te voorkomen bij neonaten met een katheter niet geïndiceerd door gebrek aan bewijs. Ter preventie van trombose is een optimale positie van de katheter tip van belang, namelijk in de vena cava superior of vena cava inferior dicht bij de overgang tot het rechter atrium (Sneath, 2010). Case series laten zien dat een navelvene katheter die verkeerd gepositioneerd is, bijvoorbeeld in de linker vena porta, het risico op trombose significant verhoogt (Kim, 2001).

Een Cochrane-review, vond geen verschil in trombose risico tussen dubbel-lumen en enkel-lumen katheters. Echter, het aantal studie patiënten was laag ($n=113$) en de kwaliteit van de drie geïncloseerde gerandomiseerde studies was matig (Kabra, 2005). Een studie bij premature neonaten stelde vast dat er geen verschil was in trombose risico bij navelvene katheters die kortdurend (zeven tot tien dagen) of langdurig (tot 28 dagen) geplaatst waren. Er lijkt wel een associatie te bestaan tussen kathetergerelateerde sepsis en trombose bij neonaten met een katheter (Thornburg, 2008). Het is altijd belangrijk ter preventie van trombose, een katheter optimaal hygiënische te verzorgen als ook altijd een zorgvuldige overweging te maken over de indicatie en blijvende noodzaak van de katheter.

Ondanks het feit dat ongefractioneerde heparine (0,5 IU/kg/uur) trombose niet voorkomt, kan het toch zinvol zijn om te geven: in de Cochrane review treedt katheter occlusie significant vaker op in de niet heparinegroep dan in de heparinegroep (RR 0,39 (95% BI: 0,22 tot 0,67; $I^2=75\%$). De number needed to treat (NNT) was negen (95% BI: 6 tot 20) (Shah, 2011).

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies / Summary of Findings

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

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

Samenvatting literatuur

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

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

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

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

In de studie van Unal werden 46 neonaten met een navelvene katheter in twee groepen gedeeld (Unal, 2012). De procedure voor randomisatie is in dit artikel niet beschreven, met andere woorden het is onduidelijk of het hier om een werkelijk gerandomiseerde studie gaat. Patiënten in de interventiegroep (n=19) kregen ongefractioneerde heparine (0,5 IU/ml in fysiologisch zout met een infusiesnelheid van 1 ml/uur), patiënten in

de controlegroep (n=27) kregen fysiologisch zout zonder ongefractioneerde heparine. Katheter gerelateerde trombose werd gedefinieerd als de detectie van een trombus bij de katheterpunt of in het hart met Doppler echocardiografie.

Trombose

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

Bloedingen

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

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

Zoeken en selecteren

Er wordt verwezen naar de de sectie zoeken en selecteren bij de module preventie trombose neonaten en kinderen tot 18.

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009;114(25):5146-51.

Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251-7.

Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total

parenteral nutrition at home. *J Pediatr.* 1995;126(3):358-63.

Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. *The Journal of pediatrics.* 2014;165(4):793-8.

Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 2010;95(4):F252-7.

Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica.* 2012;97(4):509-15.

Brasseur B VC, Hermans C. Impact of prophylactic administration of FFP on hypofibrinogenemia in pediatric patients treated with L-asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. *ISTH2007.*

Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *ThrombRes.* 2006;118(1):3-12.

Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2012;2012:439-43.

Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood CoagulFibrinolysis.* 2001;12(5):367-70.

Faustino EV, Lawson KA, Northrup V, et al. Mortality-adjusted duration of mechanical ventilation in critically ill children with symptomatic central venous line-related deep venous thrombosis. *Crit Care Med.* 2011a;39(5):1151-6.

Faustino EV, Patel S, Thiagarajan RR, et al. Survey of pharmacologic thromboprophylaxis in critically ill children. *Crit Care Med.* 2011b;39(7):1773-8.

Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica.* 2010;95(11):1952-9.

Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. *Journal of nephrology.* 2001;14(2):104-9.

Hanson SJ, Punzalan RC, Arca MJ, et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The journal of trauma and acute care surgery.* 2012;72(5):1292-7.

Hanson SJ, Punzalan RC, Greenup RA, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The Journal of trauma.* 2010;68(1):52-6.

Harlev D, Zaidman I, Sarig G, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thrombosis research.* 2010;126(2):93-7.

Higgerson RA, Lawson KA, Christie LM, et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2011;12(6):628-34.

Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *CochraneDatabaseSystRev.* 2005(3):CD004498.

Kamala F, Boo NY, Cheah FC, et al. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 2002;91(12):1350-6.

Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2014;29(6):989-97.

Kim JH, Lee YS, Kim SH, et al. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology.* 2001;219(3):645-50.

Mahajerin A BB, Amankwah EK, Raffini L, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk assessment models. *Haematologica.* 2015;accepted.

Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, et al. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr.* 1984;105(4):549-57.

Male C, Julian JA, Massicotte P, et al. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost.* 2005;94(3):516-21.

Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *ThrombRes.* 2003;109(2-

3):101-8.

Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *PediatrBlood Cancer*. 2008;50(2):298-303.

Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost*. 2003;90(2):235-44.

Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010;115(24):4999-5004.

Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763-6.

Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.

Newall F, Barnes C, Savoia H, et al. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics*. 2003;112(5):E386-E8.

Narang S1 Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk Factors for Umbilical Venous Catheter-Associated Thrombosis in Very Low Birth Weight Infants in *Ped Blood and Cancer* 2009 Jan;52(1):75-9.

O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):251-6.

Ramage IJ, Bailie A, Tyerman KS, et al. Vascular access survival in children and young adults receiving long-term hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(4):708-14.

Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, et al. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *PediatrCrit Care Med*. 2012;13(4):381-6.

Ruud E, Holmstrom H, De LC, et al. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*. 2006a;95(9):1053-9.

Ruud E, Holmstrom H, de LC, et al. Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study. *PediatrHematolOncol*. 2006b;23(3):207-16.

Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, et al. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev*. 2013;9:CD009160.

Shah PS, Kalyn A, Satodia P, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e284-e91.

Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev*. 2008(2):CD002772.

Sharathkumar A, Hirschl R, Pipe S, et al. Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients. *The journal of vascular access*. 2007;8(4):235-44.

Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt L, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1326-34.

Sneath N. Are supine chest and abdominal radiographs the best way to confirm PICC placement in neonates? *Neonatal Netw*. 2010;29(1):23-35.

Sol JJ KH, de Neef M, Smets A, et al. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;Accepted.

Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(6):1413-21.

Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, et al. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res*. 2008;122(6):782-5.

Unal S, Ekici F, Cetin, II, et al. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates.

Thrombosis research. 2012;130(5):725-8.

Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, et al. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? JAMA surgery. 2013;148(12):1123-30.

Van Ommen CH, Chan AK. Supportive care in pediatric cancer: the road to prevention of thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2014;40(3):371-81.

Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. JPediatr. 2001;139(5):676-81.

Van Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: how to treat and to prevent? Thromb Res. 2010;126(6):465-70.

Van Ommen CH. Venous thromboembolic disease in childhood. Epidemiology, risk factors and outcome. 2002.

Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. The Journal of trauma. 2002;52(5):922-7.

Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition. JPEN JPparenterEnteral Nutr. 2012;36(4):456-62.

Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. VascHealth Risk Manag. 2008;4(6):1337-48.

Zaunschirm A, Muntean W. Correction of hemostatic imbalances induced by L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatric hematology and oncology. 1986;3(1):19-25.

Kinderen ouder dan 1 maand met een centraal veneuze katheter

Uitgangsvraag

Wat is de optimale trombose profylaxe bij kinderen >1 maand met een centraal veneuze katheter?

Aanbeveling

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

Overwegingen

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

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

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

Samenvatting literatuur

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

Er werden na het verschijnen van de ACCP richtlijn geen nieuwere studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden. In de ACCP richtlijn wordt één studie genoemd waarin het preventieve effect van antitrombotische therapie op katheter-gerelateerde trombose bij de algemene pediatrie populatie is onderzocht (Massicotte, 2003). In deze PROTEKT-studie werden 186 kinderen (drie maanden tot 18 jaar) met een nieuwe centraal veneuze katheter (zowel ongetunneld als getunneld) gerandomiseerd naar LMWH

(Reviparine, tweemaal daags 30 IU/kg) of de standaardbehandeling zonder trombose profylaxe. Bij verwijdering van de katheter of standaard na 30 dagen (als dit eerder voorkwam) werd een venogram verricht. De power van deze studie, was onvoldoende om een beschermend effect aan te tonen. De studie werd eerder gestopt in verband met de moeizame inclusie van patiënten.

Trombose

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

Bloedingen

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

Zoeken en selecteren

Er wordt verwezen naar de de sectie zoeken en selecteren bij de module preventie trombose neonaten en kinderen tot 18.

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009;114(25):5146-51.

Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251-7.

Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. J Pediatr. 1995;126(3):358-63.

Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. The Journal of pediatrics. 2014;165(4):793-8.

Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2010;95(4):F252-7.

Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. Haematologica. 2012;97(4):509-15.

Brasseur B VC, Hermans C. Impact of prophylactic administration of FFP on hypofibrinogenemia in pediatric patients treated with L-asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. ISTH2007.

Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. ThrombRes. 2006;118(1):3-12.

Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? Hematology / the Education Program

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

2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.

Newall F, Barnes C, Savoia H, et al. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics*. 2003;112(5):E386-E8.

Narang S1 Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk Factors for Umbilical Venous Catheter-Associated Thrombosis in Very Low Birth Weight Infants in Ped Blood and Cancer 2009 Jan;52(1):75-9.

O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):251-6.

Ramage IJ, Bailie A, Tyerman KS, et al. Vascular access survival in children and young adults receiving long-term hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(4):708-14.

Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, et al. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):381-6.

Ruud E, Holmstrom H, De LC, et al. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*. 2006a;95(9):1053-9.

Ruud E, Holmstrom H, de LC, et al. Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006b;23(3):207-16.

Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, et al. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD009160.

Shah PS, Kalyn A, Satodia P, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e284-e91.

Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD002772.

Sharathkumar A, Hirschl R, Pipe S, et al. Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients. *The journal of vascular access*. 2007;8(4):235-44.

Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt L, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1326-34.

Sneath N. Are supine chest and abdominal radiographs the best way to confirm PICC placement in neonates? *Neonatal Netw*. 2010;29(1):23-35.

Sol JJ KH, de Neef M, Smets A, et al. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;Accepted.

Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(6):1413-21.

Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, et al. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res*. 2008;122(6):782-5.

Unal S, Ekici F, Cetin, II, et al. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates. *Thrombosis research*. 2012;130(5):725-8.

Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, et al. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? *JAMA surgery*. 2013;148(12):1123-30.

Van Ommen CH, Chan AK. Supportive care in pediatric cancer: the road to prevention of thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(3):371-81.

Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *JPediatr*. 2001;139(5):676-81.

Van Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: how to treat and to prevent? *Thromb Res*. 2010;126(6):465-70.

Van Ommen CH. Venous thromboembolic disease in childhood. *Epidemiology, risk factors and outcome*. 2002.

Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. *The Journal of trauma*. 2002;52(5):922-7.

Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and

occlusion in children with home parenteral nutrition. JPEN JPparenterEnteral Nutr. 2012;36(4):456-62.

Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. VascHealth Risk Manag. 2008;4(6):1337-48.

Zaunschirm A, Muntean W. Correction of hemostatic imbalances induced by L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatric hematology and oncology. 1986;3(1):19-25.

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

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

Ondanks de lage bewijskracht adviseert de werkgroep om bij alle kinderen tot 18 jaar die thuisbehandeling met TPV krijgen profylactische antistolling te geven om trombotische complicaties te voorkomen. Voor deze kinderen is preventie van trombose van levensbelang omdat zij vaak vele jaren afhankelijk blijven van katheters waardoor TPV wordt gegeven. Op de zuigelingen leeftijd heeft profylaxe met LMWH de voorkeur omdat zuigelingen per definitie moeilijk zijn in te stellen op VKA. Op latere leeftijd kan worden overwogen om alsnog te behandelen met VKA als orale voeding enigszins wordt verdragen, er geen maaghevel aanwezig is en er genoeg darmoppervlak aanwezig is voor resorptie van het medicament. Eventueel kan de maaghevel enkele uren worden afgesloten om absorptie van VKA plaats te laten vinden.

TPV wordt ook in het ziekenhuis frequent langdurig aan ernstig zieke kinderen toegediend via een centraal veneuze katheter. Resultaten van bovenstaande studies kunnen geëxtrapoleerd worden naar kinderen waarbij de verwachting is dat zij langdurig (langer dan vier tot zes weken) TPV via een centraal veneuze katheter toegediend krijgen. Dit geldt ook voor neonaten die TPV krijgen via een getunnelde centraal veneuze katheter. De werkgroep adviseert om deze neonaten en kinderen vanaf het begin profylactisch met antistolling te behandelen. Er zijn geen studies verricht bij kinderen met TPV via perifeer ingebrachte centrale katheters (PICCs).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

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

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

Samenvatting literatuur

De incidentie van katheter gerelateerde veneuze trombose in kinderen die thuis gevoed worden met TPV is uitgebreid onderzocht. Percentages variëren van 1% op basis van klinische diagnose tot 35% gebaseerd op ventilatie perfusiescans of echocardiografie en zelfs tot 75% bij beeldvorming met venografie (Van Ommen, 2010). Twee studies rapporteerden de resultaten van het gebruik van VKA als profylaxe in deze groep patiënten (Andrew, 1995; Newall, 2003). In een studie van Newall, een kleine prospectieve cohort studie, werden de effectiviteit en veiligheid van warfarine (VKA) onderzocht bij acht kinderen van zes maanden tot 16 jaar met thuis TPV in verband met diverse darmziekten (Newall, 2003). Vóór de start van warfarine was de gemiddelde levensduur van een katheter 160,9 dagen, na start van warfarine betrof dit 352 dagen (INR-streefwaarde 1,3 tot 2,0 indien geen trombose in de voorgeschiedenis [n=2 patiënten], INR-streefwaarde 2,0 tot 3,0 indien doorgemaakte trombose [n=6 patiënten]). Er werden geen bloedingen gerapporteerd bij patiënten.

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

Trombose

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

Cumulatieve trombose vrije overleving

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

Bloedingen

In geen van de twee groepen werden bloedingen gerapporteerd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat trombose is met een niveau verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (geen gerandomiseerde studie) en het zeer geringe aantal patiënten. De bewijskracht

voor de uitkomstmaat bloedingen is met twee niveaus verlaagd, gezien het hier om een zeldzame complicatie gaat en het aantal patiënten en events in de studie zeer gering is.

Zoeken en selecteren

Er wordt verwezen naar de de sectie zoeken en selecteren bij de module preventie trombose neonaten en kinderen tot 18.

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009;114(25):5146-51.

Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251-7.

Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. J Pediatr. 1995;126(3):358-63.

Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. The Journal of pediatrics. 2014;165(4):793-8.

Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2010;95(4):F252-7.

Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. Haematologica. 2012;97(4):509-15.

Brasseur B VC, Hermans C. Impact of prophylactic administration of FFP on hypofibrinogenemia in pediatric patients treated with L-asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. ISTH2007.

Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. ThrombRes. 2006;118(1):3-12.

Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2012;2012:439-43.

Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood CoagulFibrinolysis. 2001;12(5):367-70.

Faustino EV, Lawson KA, Northrup V, et al. Mortality-adjusted duration of mechanical ventilation in critically ill children with symptomatic central venous line-related deep venous thrombosis. Crit Care Med. 2011a;39(5):1151-6.

Faustino EV, Patel S, Thiagarajan RR, et al. Survey of pharmacologic thromboprophylaxis in critically ill children. Crit Care Med. 2011b;39(7):1773-8.

Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. Haematologica. 2010;95(11):1952-9.

Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. Journal of nephrology.

2001;14(2):104-9.

Hanson SJ, Punzalan RC, Arca MJ, et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;72(5):1292-7.

Hanson SJ, Punzalan RC, Greenup RA, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The Journal of trauma*. 2010;68(1):52-6.

Harlev D, Zaidman I, Sarig G, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thrombosis research*. 2010;126(2):93-7.

Higgerson RA, Lawson KA, Christie LM, et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011;12(6):628-34.

Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *CochraneDatabaseSystRev*. 2005(3):CD004498.

Kamala F, Boo NY, Cheah FC, et al. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2002;91(12):1350-6.

Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(6):989-97.

Kim JH, Lee YS, Kim SH, et al. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology*. 2001;219(3):645-50.

Mahajerin A BB, Amankwah EK, Raffini L, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk assessment models. *Haematologica*. 2015;accepted.

Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, et al. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr*. 1984;105(4):549-57.

Male C, Julian JA, Massicotte P, et al. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost*. 2005;94(3):516-21.

Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *ThrombRes*. 2003;109(2-3):101-8.

Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *PediatrBlood Cancer*. 2008;50(2):298-303.

Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving L-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost*. 2003;90(2):235-44.

Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010;115(24):4999-5004.

Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763-6.

Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.

Newall F, Barnes C, Savoia H, et al. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics*. 2003;112(5):E386-E8.

Narang S1 Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk Factors for Umbilical Venous Catheter-Associated Thrombosis in Very Low Birth Weight Infants in *Ped Blood and Cancer* 2009 Jan;52(1):75-9.

O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):251-6.

Ramage IJ, Bailie A, Tyerman KS, et al. Vascular access survival in children and young adults receiving long-term hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(4):708-14.

- Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, et al. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *PediatrCrit Care Med*. 2012;13(4):381-6.
- Ruud E, Holmstrom H, De LC, et al. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*. 2006a;95(9):1053-9.
- Ruud E, Holmstrom H, de LC, et al. Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study. *PediatrHematolOncol*. 2006b;23(3):207-16.
- Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, et al. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev*. 2013;9:CD009160.
- Shah PS, Kalyn A, Satodia P, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e284-e91.
- Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev*. 2008(2):CD002772.
- Sharathkumar A, Hirschl R, Pipe S, et al. Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients. *The journal of vascular access*. 2007;8(4):235-44.
- Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt L, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1326-34.
- Sneath N. Are supine chest and abdominal radiographs the best way to confirm PICC placement in neonates? *Neonatal Netw*. 2010;29(1):23-35.
- Sol JJ KH, de Neef M, Smets A, et al. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;Accepted.
- Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(6):1413-21.
- Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, et al. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res*. 2008;122(6):782-5.
- Unal S, Ekici F, Cetin, II, et al. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates. *Thrombosis research*. 2012;130(5):725-8.
- Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, et al. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? *JAMA surgery*. 2013;148(12):1123-30.
- Van Ommen CH, Chan AK. Supportive care in pediatric cancer: the road to prevention of thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(3):371-81.
- Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *JPediatr*. 2001;139(5):676-81.
- Van Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: how to treat and to prevent? *Thromb Res*. 2010;126(6):465-70.
- Van Ommen CH. Venous thromboembolic disease in childhood. *Epidemiology, risk factors and outcome*. 2002.
- Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. *The Journal of trauma*. 2002;52(5):922-7.
- Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition. *JPEN JPparenterEnteral Nutr*. 2012;36(4):456-62.
- Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *VascHealth Risk Manag*. 2008;4(6):1337-48.
- Zaunschirm A, Muntean W. Correction of hemostatic imbalances induced by L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology and oncology*. 1986;3(1):19-25.

Tromboseprofylaxe kinderen met maligniteit

Uitgangsvraag

In hoeverre dient tromboseprofylaxe gegeven te worden bij (opgenomen) kinderen met een maligniteit? Hierbij is de volgende subvraag opgesteld:

- Waar moeten eventuele centraal veneuze katheters worden ingebracht om het risico op trombose te verkleinen?

Aanbeveling

Plaatsen centraal veneuze katheter

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

Tromboseprofylaxe

Bespreek met het kind en de ouders (naasten/verzorgers) het risico op een veneuze trombo-embolie, eventueel gebruik van antistollingsmiddelen en breng de risicofactoren voor trombose in kaart. Bekende risicofactoren voor een veneuze trombo-embolie zijn: centraal veneuze lijn, positieve familieanamnese voor trombose en/of trombofilie, trombofilie, behandeling met asparaginase, obesitas, hormonale anticonceptie of recente chirurgie.

Overweeg tromboseprofylaxe bij:

- kinderen met een veneuze trombo-embolie in de voorgeschiedenis;
- adolescenten (kinderen ouder dan 12 jaar) met meerdere risicofactoren.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In totaal zijn er twee RCT's gevonden die hebben gekeken naar de effecten van tromboseprofylaxe met Directe orale Anticoagulantia (DOAC) of Laag Moleculair Gewicht Heparine (LMWH) in kinderen met een hematologische maligniteit bij wie een systemische oncologische behandeling werd gestart, in vergelijking met placebo of standaardzorg. Hiervan heeft één fase 3-studie het effect van profylactisch apixaban onderzocht en de andere studie het effect van profylactisch enoxaparine.

De bewijskracht van de resultaten werd gelimiteerd door risico op bias, vanwege het gegeven dat patiënt, lokale onderzoekers en behandelaren niet geblindeerd waren voor de toegekende interventie. Daarnaast werd de bewijskracht gelimiteerd door (ernstige) imprecisie. Tromboseprofylaxe met enoxaparine zou kunnen leiden tot minder symptomatische veneuze trombo-embolieën (VTE, cruciale uitkomst), vergeleken met standaardzorg. De bewijskracht is laag. Voor de cruciale uitkomstmaat ernstige bloedingen is de bewijskracht zeer laag en voor de cruciale uitkomstmaten sterfte zijn er slechts gegevens uit exploratieve analyses beschikbaar en voor asymptomatische VTE's zijn er geen gegevens beschikbaar.

Tromboseprofylaxe met apixaban zou kunnen leiden tot een reductie in asymptomatische VTE's, vergeleken met standaardzorg (cruciale uitkomstmaat). De bewijskracht is laag. Voor de cruciale uitkomstmaten majeure bloeding, symptomatische VTE's en sterfte zijn we onzeker over het effect van tromboseprofylaxe met apixaban (bewijskracht zeer laag). Er zijn geen studies gevonden die de cruciale uitkomstmaten kwaliteit van leven en staken van de oncologische behandeling, en belangrijke uitkomstmaten katheter gerelateerde trombose, post trombotisch syndroom (PTS), en uitstellen van de oncologische behandeling beschreven. Er is voor deze cruciale en belangrijke uitkomstmaten daarom geen bewijs gevonden. De algehele bewijskracht is zeer laag. Er is dus sprake van een kennisvraag.

Beide studies (Greiner, 2019 en O'Brien, 2024) includeerden patiënten met een hematologische maligniteit, voornamelijk kinderen met acute lymfatische leukemie. Het is onzeker of de gevonden resultaten ook toepasbaar zijn op kinderen met andere maligniteiten, zoals kinderen met een solide maligniteit.

Dat kinderen met een maligniteit een verhoogd risico hebben op trombose is bekend (Barg, 2020). De *Scientific and Standardization Committee* van de *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) heeft getracht een risicoprofiel te schetsen (Tullius, 2018) waarbij patiëntkarakteristieken, ziekte gerelateerde factoren en behandeling gerelateerde factoren worden meegewogen.

Gezien de lage bewijskracht van de resultaten uit de geïncludeerde studies is het advies van de werkgroep om de strekking van de aanbevelingen van de ISTH te volgen (Tullius, 2018). Tullius (2018) heeft de volgende aanbevelingen geformuleerd:

1. We raden aan om bij elke kind met een maligniteit bij diagnose een risico inschatting voor trombose te maken;
2. Bij kinderen die geen trombose in de voorgeschiedenis hebben, raden we af om routinematig te starten met trombose profylaxe;
3. Wij bevelen tromboseprofylaxe aan bij kinderen met een maligniteit én een doorgemaakte trombose die intensieve therapie ondergaan, zolang er geen contra-indicaties zijn voor antistolling;
4. We suggereren dat trombose profylaxe bij kinderen zonder een doorgemaakte trombose overwogen moet worden op individuele basis, op basis van een combinatie van risicofactoren versus de contra-indicaties voor antistolling. Risicofactoren voor trombose bij kinderen met een maligniteit zijn: centraal veneuze lijn (CVL), asparaginase, obesitas, adolescentie, hormonale anticonceptie of ziekenhuisopname voor chirurgie.

Een centraal veneuze lijn (CVL) is de grootste risicofactor voor kinderen met een trombose. Bij kinderen met een maligniteit worden bijna alle centraal veneuze lijnen (CVL) in de bovenste lichaamshelft geplaatst. De lokalisatie van de katheter blijkt een belangrijke risicofactor voor trombose. Het is bekend dat een CVL het risico op trombose verhoogt. Katheters geplaatst in de vena subclavia, Peripherally Inserted Central Catheter (PICC-) lijnen en linkszijdig geplaatste katheters leiden tot een groter risico op katheter-gerelateerde trombose dan katheters die aan de rechterzijde en in de vena jugularis zijn ingebracht (Albisetti, 2013; Neville, 2023; Pelland-Mercotte 2019).

Behandeling met asparaginase is een risicofactor voor trombose (Athale, 2014). In geval van trombose wordt de behandeling met asparaginase vaak tijdelijk onderbroken. Aanbevolen wordt om nadien te herstarten, indien er gelijktijdig secundaire trombose profylaxe gegeven wordt (Hijiya, 2016). Hoewel de literatuur niet eenduidig is over de rol van erfelijke trombofilie, is het wel duidelijk dat bij kinderen de pathogenese van

maligniteit geassocieerde trombose multifactorieel is (Ruiz-Llobet, 2013; Barg, 2022).

In de literatuur worden verschillende leeftijdsgrenzen aangehouden zoals > 10 jaar, > 14 jaar of adolescentie. In navolging van andere modules uit de richtlijn Antitrombotisch beleid handhaven we de leeftijdsgrens van 12 jaar. Omdat typen maligniteit en chemokuren verschillen tussen kinderen en volwassenen, wordt in deze specifieke patiëntengroep niet geadviseerd om de richtlijnen voor volwassenen te volgen bij kinderen >12 jaar.

Trombocytopenie komt frequent voor, met name in de behandeling van leukemie en lymfoom. Het is gebruikelijk om ofwel trombocytentransfusie te geven, ofwel antistolling tijdelijk te staken bij ernstige trombocytopenie (Greiner, 2019; O'Brien, 2024).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Er is weinig onderzoek gedaan naar de waarden en voorkeuren van patiënten en hun verzorgers. In Nederland is LMWH tot nog toe het middel van eerste keus voor primaire tromboseprofylaxe en tolerantie speelt in de huidige, dagelijkse praktijk zeker een rol. Uit de studie van Greiner (2019) blijkt dat de therapie met subcutane injecties (namelijk LMWH) door kinderen en ouders als onprettig wordt ervaren. De optie LMWH leidde ertoe dat ouders op voorhand niet wilden deelnemen. En een derde van de ouders weigerde na loting alsnog de LMWH voor hun kind.

Uit literatuur over tromboseprofylaxe bij volwassenen blijkt dat 62% van de patiënten met een maligniteit geen informatie had gekregen over het verhoogde risico op VTE (Potere, 2022). Voor kinderen ontbreken hierover gegevens in de literatuur. Het is aannemelijk dat, in analogie met volwassenen, ook kinderen en hun ouders een verkleining van het risico op trombose wensen. Ook bij kinderen wordt het tromboserisico tegen het bloedingsrisico afgewogen, waarbij opgemerkt moet worden dat kinderen een lager bloedingsrisico hebben. Daarnaast moet tromboseprofylaxe in verhouding staan tot de dagelijkse belasting van de toediening van LMWH. Een DOAC zou de keuze makkelijker kunnen maken gezien dit oraal, als tablet of drank, gegeven kan worden. Hierbij dient wel in ogenschouw genomen te worden dat een DOAC niet voor iedere patiënt een optie is, bijvoorbeeld vanwege interactie met (profylactische of therapeutische) azolen die sommige patiënten tijdens hun oncologische behandeling krijgen. Daarnaast kan meer aandacht besteed worden aan comfortzorg bij de toediening van de subcutane injecties, te weten helpend taalgebruik, de shot-blocker, buzzy en andere hulpmiddelen.

Van alle kinderen met trombose ontwikkelt circa 25% een posttrombotisch syndroom (PTS) welke de levenskwaliteit vermindert en van invloed kan zijn op het dagelijks functioneren in de maatschappij. Een centrale lijn, volledige occlusie van het vat en onvolledige rekanalisatie na behandeling zijn prognostische factoren voor PTS (Engel, 2020). Een studie naar de ontwikkeling van posttrombotisch syndroom ten gevolge van een Port-a-cath gerelateerde trombose in 45 van de 114 kinderen toonde milde PTS in 5,6% van de patiënten na een gemiddelde follow up van 4,2 jaar (Albisetti, 2013).

Kosten (middelenbeslag)

Er is geen literatuur met betrekking tot een kosteneffectiviteitsanalyse naar tromboseprofylaxe bij kinderen met een maligniteit. Voor jonge kinderen betreft het altijd bereidingen van de LMWH, wat voorbehouden is aan enkele apotheken. Diverse DOACs zijn geregistreerd voor kinderen, maar zijn niet altijd in een granulaat (voor suspensie) beschikbaar.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Sinds 2018 is de kinderoncologische zorg in Nederland geconcentreerd in het Prinses Maxima Centrum. Op basis van beschikbare literatuur zou de eerste stap zijn dat bij ieder kind met een nieuw gediagnosticeerde maligniteit een inschatting gemaakt wordt van het trombose risico.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is te weinig bewijs om bij alle kinderen met een maligniteit te starten met tromboseprofylaxe om trombose te voorkomen. Belangrijkste argument is dat het risico op trombose bij kinderen in het algemeen veel lager is dan bij volwassenen. Omdat trombose kan leiden tot mortaliteit en morbiditeit, heeft deze complicatie de laatste jaren meer aandacht gekregen. Nadelen van tromboseprofylaxe zijn het bloedingsrisico en de belasting van dagelijks subcutane injecties. De opkomst van het gebruik van DOAC bij kinderen maken dit laatste argument minder relevant. Aanbevolen wordt om per patiënt een inschatting te maken van trombose- en trombo-emboliserisico door naar bijkomende risicofactoren voor trombose te vragen. De lokalisatie van de katheter blijkt een belangrijke risicofactor voor trombose. Katheters geplaatst in de vena subclavia, Peripherally Inserted Central Catheter (PICC-) lijnen en linkszijdig geplaatste katheters leiden tot een groter risico op katheter-gerelateerde trombose dan katheters die aan de rechterzijde en in de vena jugularis zijn ingebracht.

Onderbouwing

Achtergrond

Children with cancer have an increased risk of developing thrombo-embolism because of the underlying disease and/or treatment, with prevalence ranging from 16 to 40% (Barg, 2020). Numerous risk factors for VTE in pediatric cancer patients have been identified, including cancer type, chemotherapy and central venous catheters. Children with lymphoma or acute lymphoblastic leukemia have a much higher risk than children with a solid tumor or brain tumor. Medication such as asparaginase and steroids increase the risk of thrombosis. The central venous catheter leads to an increased risk of thrombosis. Current guidelines do not advice standard thrombosis prophylaxis to children with cancer. The hypothesis is that thrombosis prophylaxis could be used in high-risk groups (teenagers, type of cancer, CVL, type of treatment).

Conclusies / Summary of Findings

General remarks

These studies included children with hematological malignancies. Therefore, the results might not be applicable to all children with malignancy who are initiating systemic anticancer treatment.

Venous thromboembolism

LMWH

Low GRADE	<i>Symptomatic VTE</i> Thromboprophylaxis with LMHW may result in a reduction of symptomatic VTE when compared with standard of care in pediatric patients with hematological malignancy initiating systemic anticancer treatment.
No GRADE	<i>Asymptomatic VTE</i> No evidence was found regarding the effect of thromboprophylaxis with LMWH on the incidence of asymptomatic VTE when compared with standard of care in pediatric patients with hematological malignancy initiating systemic anticancer treatment <i>Source: Greiner, 2019</i>

DOAC

Very low GRADE	<i>Symptomatic VTE</i> The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with DOAC on the outcome symptomatic VTE when compared with standard of care in pediatric patients with hematological malignancy initiating systemic anticancer treatment.
Low GRADE	<i>Asymptomatic VTE</i> Thromboprophylaxis with DOAC may result in a reduction of asymptomatic VTE when compared with standard of care in pediatric patients with hematological malignancy initiating systemic anticancer treatment. <i>Source: O'Brien, 2024</i>

Major bleeding

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with DOAC or LMWH on the outcome major bleeding when compared with standard of care in pediatric patients with hematological malignancy initiating systemic anticancer treatment. <i>Source: O'Brien, 2024; Greiner, 2019</i>

Mortality**DOAC**

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of thromboprophylaxis with DOAC on the outcome mortality when compared with standard of care in pediatric patients with hematological malignancy initiating systemic anticancer treatment. <i>Source: O'Brien, 2024</i>

LMWH

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of thromboprophylaxis with LMWH when compared with standard of care in pediatric patients with hematological malignancy initiating systemic anticancer treatment. <i>Source: none</i>

Catheter related thrombosis, post-thrombotic syndrome, quality of life, discontinuation of oncological treatment and postponing oncological treatment

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of thromboprophylaxis on the incidence of catheter related thrombosis, post-thrombotic syndrome, quality of life, discontinuation of oncological treatment and postponing oncological treatment when compared with standard of care in pediatric patients with malignancy initiating systemic anticancer treatment. <i>Source: None</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

O'Brien (2024) performed a phase 3, open-label, randomized, controlled trial which was conducted in 74 pediatric hospitals in nine countries. In total, 512 patients aged one to 18 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (pre-B cell or T cell) or lymphoblastic lymphoma (B cell or T cell immunophenotype) and a central venous line in place throughout induction, were included in the study. The 512 patients were randomly assigned to receive either SOC (n=256), or SOC plus prophylactic apixaban (n=256), daily for 29 days. The prophylactic apixaban dose regimen was age- and weight-based. The two groups were similar in their proportion of gender and acute lymphoblastic leukemia risk category (standard or high risk). The median follow-up was 27 days (IQR 26-28). The following relevant outcomes were reported: VTE, major bleeding, and mortality.

Rutjes (2020) included several RCT's in children, of which one fulfilled our inclusion criteria (Greiner, 2019). Greiner (2019) performed an open-label randomized controlled study which was conducted in 26 pediatric cancer centers in Germany and Switzerland. In total, 949 patients aged one to 18 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia were enrolled and randomized to receive low-dose unfractionated heparin (UFH, n=312), prophylactic low molecular weight heparin (enoxaparin) (n=317), or activity-adapted antithrombin (n=320) throughout induction therapy. The antithrombin group was not included in our literature analysis. Patients randomized in the UFH-group received standard of care, consisting of a low-dose UFH 2 IU/kg bodyweight/hour while the CVC was in use. Patients randomized in the enoxaparin group received enoxaparin at a dose of 80–100 IU/kg bodyweight once daily subcutaneously with a target anti-Xa level not exceeding 0.4 U/L, measured four hours after the third or fourth injection. The patients randomized in the UFH-group and the enoxaparin-group were comparable at baseline. The following outcomes were reported: symptomatic VTE, major bleeding, and survival.

Results

Venous thromboembolism

Total

O'Brien (2024) reported the outcome VTE, defined as the composite of non-fatal deep venous thrombosis (symptomatic or clinically unsuspected), pulmonary embolism, cerebral sinus venous thrombosis, and venous thromboembolism related death. VTE events were first confirmed by blinded adjudication solely based on imaging results and then further classified as symptomatic or clinically unsuspected based on the investigator's report. Symptomatic VTE events were included in the analysis if they occurred during the intended treatment period whereas asymptomatic VTE events were included in the analysis when screening research imaging studies were completed by day 40. No VTE-related death or pulmonary embolism occurred and there was only one case of cerebral sinus venous thrombosis in the SOC-group. In total, VTE-events occurred in 31 (12%) of the 256 patients receiving apixaban compared to 45 (18%) of the 256 patients receiving SOC. The risk ratio (RR, 95%CI) was 0.69 (0.45 to 1.05). The risk difference (RD, 95%CI) was -0.04 (-0.10 to 0.01), which was in favor of the apixaban group and considered to be clinically relevant.

Greiner (2019) reported on the outcome symptomatic VTEs, defined as symptomatic VTE and diagnosed based on clinical suspicion and confirmed by one or more suitable imaging methods within a routine diagnostic work-up.

Symptomatic VTE

O'Brien (2024) reported 4 (2%) non-fatal symptomatic VTE's in the apixaban group (N=256), compared to 6 (2%) VTEs in the SOC-group. The RR (95%CI) was 0.67 (0.19 to 2.33). Corresponding RD (95%CI) was -0.01 (-0.03 to 0.02), which was in favor of the apixaban group and not considered to be clinically relevant. Besides, one of the patients in the SOC-group had a fatal cerebral sinus venous thrombosis.

In the study of Greiner (2019) symptomatic VTE occurred in 11 (3.5%) of the 317 patients in the enoxaparin group and in 25 (8.0%) of the 312 patients that received SOC. The RR (95%CI) was 0.43 (0.22 to 0.86). Corresponding RD (95%CI) was -0.05 (-0.08 to -0.01), which was in favor of the enoxaparin group and considered to be clinically relevant.

Asymptomatic VTE

O'Brien (2024) reported 27 (11%) non-fatal clinically unsuspected VTE's in the apixaban group (N=256), compared to 38 (15%) VTEs in the SOC-group. The RR (95%CI) was 0.71 (0.45 to 1.13). Corresponding RD (95%CI) was -0.04 (-0.10 to 0.01), which was in favor of the apixaban group and considered to be clinically relevant.

Major bleeding

O'Brien (2014) reported on the outcome major bleeding, defined as fatal bleeding; clinically overt bleeding associated with a decrease in haemoglobin of at least 20 g/L (ie, 2 g/dL) in 24 hours; bleeding that is retroperitoneal, pulmonary, intracranial, or otherwise involves the central nervous system; and bleeding that requires surgical intervention in an operating suite, including interventional radiology. Two major bleeding events occurred in each group (RR (95%CI) 1.0 (0.14 to 7.01) and RD (95%CI) 0.00 (-0.02 to 0.02)).

Greiner (2019) also reported on the outcome major bleeding, defined as hemorrhage meeting one or more of the following criteria: clinically evident, fatal, requiring erythrocyte replacement (10-20 ml/kg body weight), located within the cranium/spine, eye, retroperitoneum (diagnosis using magnetic resonance imaging, computed tomography and/or ultrasound) or severe or life-threatening event resulting from the hemorrhage, therefore requiring intensive care. Major bleeding occurred in one (0.5%) of the 317 patients that received enoxaparin and in four (1.1%) of the 312

patients that received SOC. The RR (95%CI) was 0.25 (0.03 to 2.19). Corresponding RD (95%CI) was -0.01 (-0.02 to 0.00), which was in favor of the enoxaparin group and was considered to be not clinically relevant.

Mortality

O'Brien (2014) reported on the outcome mortality, with one death occurring in the apixaban group and four deaths in the SOC-group. The RR (95%CI) was 0.25 (0.03 to 2.22). Corresponding RD (95%CI) was -0.01 (-0.03 to 0.01), which was in favor of the apixaban group and considered to be not clinically relevant. In the SOC-group, three participants died due to events that occurred during the treatment-emergent period ((infection [n=1], intracranial hemorrhage [n=1], and cardiac arrest [n=1]), and one due to an infection that occurred outside the treatment-emergent period. In the apixaban group there was one apixaban-related death (coagulopathy and hemorrhage after cardiac arrest of unknown cause).

Greiner (2019) reported on the outcome survival defined as time from diagnosis to the date of last follow-up or death from any cause – only exploratory analysis were available. The probability of overall survival at five years was similar in treatment arms (enoxaparin-group : $90.9 \pm 1.6\%$, SOC-group: $92.4 \pm 1.5\%$).

Catheter related thrombosis, post-thrombotic syndrome, quality of life, discontinuation of oncological treatment and postponing oncological treatment

None of the studies described these outcomes.

Level of evidence of the literature

Venous thromboembolism

Symptomatic

LMWH

Evidence regarding the outcome symptomatic VTE is derived from a RCT and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to low. There was risk of bias (open label design; downgraded one level). Furthermore, the 95%CI of the effect estimate crossed one of the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded one level).

DOAC

Evidence regarding the outcome symptomatic VTE is derived from a RCT and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low. There was risk of bias (open label design; downgraded one level). Furthermore, confidence interval was very broad (serious imprecision, downgraded three levels).

Asymptomatic

LMWH

Since the included study did not report on the outcome asymptomatic VTE for thromboprophylaxis with LMWH, no GRADE conclusions could be drawn for this outcome.

DOAC

Evidence regarding the outcome asymptomatic VTE is derived from a RCT and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to low. There was risk of bias (open label design; downgraded one level). Furthermore, the 95%CI of the effect estimate crossed one of the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded one level).

Major bleeding

Evidence regarding the outcome major bleeding is derived from RCTs and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low. There was risk of bias (open label design; downgraded one level) and the confidence interval was very broad (serious imprecision, downgraded three levels).

Mortality

LMWH

Since the included study did not report on the outcome mortality for thromboprophylaxis with LMWH, no GRADE conclusions could be drawn for this outcome.

DOAC

Evidence regarding the outcome mortality is derived from a RCT and therefore the level of evidence started as high. The level of evidence was downgraded to very low, because of a very broad confidence interval (serious imprecision, downgraded three levels).

Catheter related thrombosis, post-thrombotic syndrome, quality of life, discontinuation of oncological treatment and postponing oncological treatment

Since none of the included studies reported on the outcomes catheter related thrombosis, post-thrombotic syndrome, quality of life, discontinuation of oncological treatment and postponing oncological treatment related thrombosis, no GRADE conclusions could be drawn for those outcomes.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: what are the (un)desirable effects of thromboprophylaxis with Direct Oral Anticoagulants (DOAC) or Low-Molecular-Weight Heparin (LMWH) in children with malignancy in whom systemic anticancer treatment was initiated, compared to placebo or standard of care?

P (Patients):	pediatric patients with malignancy initiating systemic anticancer treatment
I (Intervention):	thromboprophylaxis (DOAC or LMWH)
C (Comparison):	placebo, standard of care (SOC)
O (Outcomes):	venous thromboembolism (VTE, asymptomatic and symptomatic), major bleeding, mortality, catheter related thrombosis, post-thrombotic syndrome (PTS), quality of life, discontinuation of oncological treatment, postponing oncological treatment

Relevant outcome measures

The guideline development group considered mortality, VTE, major bleeding, quality of life and discontinuation of oncological treatment as critical outcome measures for decision making; and catheter related thrombosis, PTS and postponing oncological treatment as an important outcome measure for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Major bleeding: fatal bleeding, and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin levels of 1.24 mmol/L (20 g/L or greater) or more, or leading to a transfusion of red cells;

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following as a minimal clinically (patient) important difference:

- VTE, major bleeding and mortality: risk difference of 3%*
- For all other outcome measures, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used as a threshold for clinically relevant differences: a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$), and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes.

**Based on the differences applied in the guidelines on thromboprophylaxis in patients with COVID-19. This working group derived the minimal clinically (patient) important differences from the ACCP (2012).*

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2013 until 7th March 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 463 hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic reviews of) RCTs evaluating the effect of thromboprophylaxis with DOAC or LMWH in children with malignancy in whom systemic anticancer treatment was initiated compared to placebo or standard of care. 11 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included (Rutjes, 2020 and O'Brien, 2024).

Results

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-10-2025

Beoordeeld op geldigheid : 23-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Athale U. Thrombosis in pediatric cancer: identifying the risk factors to improve care. Expert Rev Hematol. 2013 Oct;6(5):599-609. doi: 10.1586/17474086.2013.842124. PMID: 24125523.

Albisetti M, Kellenberger CJ, Bergsträsser E, Niggli F, Kroiss S, Rizzi M, Schmutz M. Port-a-cath-related thrombosis and

postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients. *J Pediatr.* 2013 Nov;163(5):1340-6.

Barg AA, Kenet G. Cancer-associated thrombosis in pediatric patients. *Thromb Res.* 2020 Jul;191 Suppl 1:S22-S25. doi: 10.1016/S0049-3848(20)30392-3. PMID: 32736773D.

O'Brien SH, Rodriguez V, Lew G, Newburger JW, Schultz CL, Orgel E, Derr K, Ranalli MA, Esbenshade AJ, Hochberg J, Kang HJ, Dinikina Y, Mills D, Donovan M, Dyme JL, Favatella NA, Mitchell LG; PREVAPIX-ALL investigators. Apixaban versus no anticoagulation for the prevention of venous thromboembolism in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia or lymphoma (PREVAPIX-ALL): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol.* 2024 Jan;11(1):e27-e37. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00314-9. Epub 2023 Nov 16. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2024 Jun;11(6):e399. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00113-3. PMID: 37980924.

Engel ER, Nguyen ATH, Amankwah EK, Albisetti M, Brandão LR, Goldenberg NA, Betensky M. Predictors of postthrombotic syndrome in pediatric thrombosis: A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2020 Oct;18(10):2601-2612.

Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(4):748-57. doi: 10.3109/10428194.2015.1101098. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26457414; PMCID: PMC4819847.

Greiner J, Schrappe M, Claviez A, Zimmermann M, Niemeyer C, Kolb R, Eberl W, Berthold F, Bergsträsser E, Gnekow A, Lassay E, Vorwerk P, Lauten M, Sauerbrey A, Rischewski J, Beilken A, Henze G, Korte W, Möricke A; THROMBOTECT Study Investigators. THROMBOTECT - a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Haematologica.* 2019 Apr;104(4):756-765. doi: 10.3324/haematol.2018.194175. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30262570; PMCID: PMC6442986.

Neville JJ, Aye HM, Hall NJ. Tunnelled external versus implanted port central venous catheters in paediatric oncology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2023 Dec;108(12):975-981

Pelland-Marcotte MC, Tole S, Pechlivanoglou P, Brandão LR. Effectiveness and Safety of Primary Thromboprophylaxis in Children with Cancer: A Systematic Review of the Literature and Network Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2019 Dec;119(12):2034-2042. doi: 10.1055/s-0039-1697027. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31600808.

Potere N, Barco S, Mahé I, Cesarman-Maus G, Angchaisuksiri P, Leader A, Okoye HC, Olayemi E, Ay C, Carrier M, Connors JM, Farmakis IT, Fumagalli RM, Jing ZC, Lee LH, McLintock C, Ni Ainle F, Giannakoulas G, Goto S, Guillermo Esposito MC, Jara-Palomares L, Szlaszynska M, Tan CW, Van Es N, Wang TF, Hunt BJ, Di Nisio M. Awareness of venous thromboembolism among patients with cancer: Preliminary findings from a global initiative for World Thrombosis Day. *J Thromb Haemost.* 2022 Dec;20(12):2964-2971. doi: 10.1111/jth.15902. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36201366; PMCID: PMC9828201.

Ruiz-Llobet A, Gassiot S, Sarrate E, Zubicaray J, Dapena JL, Rives S, Sevilla J, Menárguez López Á, Panesso Romero M, Montoya C, Vagace JM, Molina Hurtado JR, García-Morín M, García Abós M, Mendoza Sánchez MC, Lendínez F, Palomo Moraleda P, Tallón M, González B, Urrutia E, Serna JV, Peláez Pleguezuelos I, Martínez Merino M, Ramos Elbal E, Orellana E, Benítez Muñoz H, Berruero R. Venous thromboembolism in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia under chemotherapy treatment. Risk factors and usefulness of thromboprophylaxis. Results of LAL-SEHOP-PETHEMA-2013. *J Thromb Haemost.* 2022 Jun;20(6):1390-1399.

Rutjes AW, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 18;12(12):CD008500. doi: 10.1002/14651858.CD008500.pub5. PMID: 33337539; PMCID: PMC8829903.

Tullius BP, Athale U, van Ommen CH, Chan AKC, Palumbo JS, Balagtas JMS; Subcommittee on Hemostasis and Malignancy and the Subcommittee on Pediatric/Neonatal Thrombosis and Hemostasis. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018 Jan;16(1):175-180

Kinderen op de PICU

Uitgangsvraag

Wat is de optimale trombose profylaxe bij kinderen op de PICU?

Aanbeveling

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

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

Pas geen screening op asymptomatische DVT toe.

Overwegingen

Daar trombose frequent optreedt bij kinderen op de PICU, adviseert de werkgroep bij alle kinderen > 12 jaar, die > 48 uur beademd worden of om andere redenen > 48 uur immobiel zijn tromboseprofylaxe te geven. Dit advies wijkt af van de volwassen richtlijn, daar de populatie kinderen op de PICU een andere populatie is dan volwassenen op de ICU. Bij kinderen < 12 jaar, adviseert de werkgroep geen trombose profylaxe, behalve bij kinderen met thuis TPV en kinderen die waarschijnlijk langer dan vier tot zes weken TPV over een centraal veneuze katheter toegediend krijgen.

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

Onderbouwing

Achtergrond

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

Conclusies / Summary of Findings

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

Samenvatting literatuur

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

Zoeken en selecteren

Er wordt verwezen naar de sectie zoeken en selecteren bij module preventie trombose neonaten en kinderen tot 18.

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-03-2016

Beoordeeld op geldigheid: 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009;114(25):5146-51.

Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251-7.

Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. J Pediatr. 1995;126(3):358-63.

Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. The Journal of pediatrics. 2014;165(4):793-8.

Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2010;95(4):F252-7.

Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. Haematologica. 2012;97(4):509-15.

Brasseur B VC, Hermans C. Impact of prophylactic administration of FFP on hypofibrinogenemia in pediatric patients treated with L-asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. ISTH2007.

Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. ThrombRes. 2006;118(1):3-12.

Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2012;2012:439-43.

Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood CoagulFibrinolysis. 2001;12(5):367-70.

Faustino EV, Lawson KA, Northrup V, et al. Mortality-adjusted duration of mechanical ventilation in critically ill children with symptomatic central venous line-related deep venous thrombosis. Crit Care Med. 2011a;39(5):1151-6.

Faustino EV, Patel S, Thiagarajan RR, et al. Survey of pharmacologic thromboprophylaxis in critically ill children. Crit Care Med. 2011b;39(7):1773-8.

Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. Haematologica. 2010;95(11):1952-9.

Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. Journal of nephrology.

2001;14(2):104-9.

Hanson SJ, Punzalan RC, Arca MJ, et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;72(5):1292-7.

Hanson SJ, Punzalan RC, Greenup RA, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The Journal of trauma*. 2010;68(1):52-6.

Harlev D, Zaidman I, Sarig G, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thrombosis research*. 2010;126(2):93-7.

Higgerson RA, Lawson KA, Christie LM, et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011;12(6):628-34.

Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *CochraneDatabaseSystRev*. 2005(3):CD004498.

Kamala F, Boo NY, Cheah FC, et al. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2002;91(12):1350-6.

Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(6):989-97.

Kim JH, Lee YS, Kim SH, et al. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology*. 2001;219(3):645-50.

Mahajerin A BB, Amankwah EK, Raffini L, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk assessment models. *Haematologica*. 2015;accepted.

Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, et al. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr*. 1984;105(4):549-57.

Male C, Julian JA, Massicotte P, et al. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost*. 2005;94(3):516-21.

Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *ThrombRes*. 2003;109(2-3):101-8.

Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *PediatrBlood Cancer*. 2008;50(2):298-303.

Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving L-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost*. 2003;90(2):235-44.

Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010;115(24):4999-5004.

Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763-6.

Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.

Newall F, Barnes C, Savoia H, et al. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics*. 2003;112(5):E386-E8.

Narang S1 Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk Factors for Umbilical Venous Catheter-Associated Thrombosis in Very Low Birth Weight Infants in *Ped Blood and Cancer* 2009 Jan;52(1):75-9.

O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):251-6.

Ramage IJ, Bailie A, Tyerman KS, et al. Vascular access survival in children and young adults receiving long-term hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(4):708-14.

- Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, et al. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *PediatrCrit Care Med*. 2012;13(4):381-6.
- Ruud E, Holmstrom H, De LC, et al. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*. 2006a;95(9):1053-9.
- Ruud E, Holmstrom H, de LC, et al. Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study. *PediatrHematolOncol*. 2006b;23(3):207-16.
- Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, et al. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev*. 2013;9:CD009160.
- Shah PS, Kalyn A, Satodia P, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e284-e91.
- Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev*. 2008(2):CD002772.
- Sharathkumar A, Hirschl R, Pipe S, et al. Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients. *The journal of vascular access*. 2007;8(4):235-44.
- Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt L, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1326-34.
- Sneath N. Are supine chest and abdominal radiographs the best way to confirm PICC placement in neonates? *Neonatal Netw*. 2010;29(1):23-35.
- Sol JJ KH, de Neef M, Smets A, et al. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;Accepted.
- Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(6):1413-21.
- Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, et al. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res*. 2008;122(6):782-5.
- Unal S, Ekici F, Cetin, II, et al. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates. *Thrombosis research*. 2012;130(5):725-8.
- Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, et al. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? *JAMA surgery*. 2013;148(12):1123-30.
- Van Ommen CH, Chan AK. Supportive care in pediatric cancer: the road to prevention of thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(3):371-81.
- Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *JPediatr*. 2001;139(5):676-81.
- Van Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: how to treat and to prevent? *Thromb Res*. 2010;126(6):465-70.
- Van Ommen CH. Venous thromboembolic disease in childhood. *Epidemiology, risk factors and outcome*. 2002.
- Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. *The Journal of trauma*. 2002;52(5):922-7.
- Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition. *JPEN JPparenterEnteral Nutr*. 2012;36(4):456-62.
- Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *VascHealth Risk Manag*. 2008;4(6):1337-48.
- Zaunschirm A, Muntean W. Correction of hemostatic imbalances induced by L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology and oncology*. 1986;3(1):19-25.

Kinderen na trauma

Uitgangsvraag

Wat is de optimale trombose profylaxe kinderen na een trauma?

Aanbeveling

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

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

Overwegingen

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

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

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

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

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

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Er werden geen vergelijkende studies gevonden over tromboseprofylaxe bij pediatrische trauma patiënten.

Samenvatting literatuur

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

Zoeken en selecteren

Er wordt verwezen naar de sectie zoeken en selecteren bij de module preventie trombose neonaten en kinderen tot 18.

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

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

Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009;114(25):5146-51.

Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251-7.

Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. J Pediatr. 1995;126(3):358-63.

Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. The Journal of pediatrics. 2014;165(4):793-8.

Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2010;95(4):F252-7.

Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study

employing diagnostic validation. *Haematologica*. 2012;97(4):509-15.

Brasseur B VC, Hermans C. Impact of prophylactic administration of FFP on hypofibrinogenemia in pediatric patients treated with L-asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. *ISTH2007*.

Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *ThrombRes*. 2006;118(1):3-12.

Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:439-43.

Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood CoagulFibrinolysis*. 2001;12(5):367-70.

Faustino EV, Lawson KA, Northrup V, et al. Mortality-adjusted duration of mechanical ventilation in critically ill children with symptomatic central venous line-related deep venous thrombosis. *Crit Care Med*. 2011a;39(5):1151-6.

Faustino EV, Patel S, Thiagarajan RR, et al. Survey of pharmacologic thromboprophylaxis in critically ill children. *Crit Care Med*. 2011b;39(7):1773-8.

Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica*. 2010;95(11):1952-9.

Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. *Journal of nephrology*. 2001;14(2):104-9.

Hanson SJ, Punzalan RC, Arca MJ, et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012;72(5):1292-7.

Hanson SJ, Punzalan RC, Greenup RA, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The Journal of trauma*. 2010;68(1):52-6.

Harlev D, Zaidman I, Sarig G, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thrombosis research*. 2010;126(2):93-7.

Higginson RA, Lawson KA, Christie LM, et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011;12(6):628-34.

Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *CochraneDatabaseSystRev*. 2005(3):CD004498.

Kamala F, Boo NY, Cheah FC, et al. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2002;91(12):1350-6.

Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(6):989-97.

Kim JH, Lee YS, Kim SH, et al. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology*. 2001;219(3):645-50.

Mahajerin A BB, Amankwah EK, Raffini L, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk assessment models. *Haematologica*. 2015;accepted.

Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, et al. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr*. 1984;105(4):549-57.

Male C, Julian JA, Massicotte P, et al. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost*. 2005;94(3):516-21.

Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *ThrombRes*. 2003;109(2-3):101-8.

Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *PediatrBlood Cancer*. 2008;50(2):298-303.

Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving L-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost*. 2003;90(2):235-44.

Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in

- children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010;115(24):4999-5004.
- Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763-6.
- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
- Newall F, Barnes C, Savoia H, et al. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics*. 2003;112(5):E386-E8.
- Narang S1 Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk Factors for Umbilical Venous Catheter-Associated Thrombosis in Very Low Birth Weight Infants in *Ped Blood and Cancer* 2009 Jan;52(1):75-9.
- O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):251-6.
- Ramage IJ, Bailie A, Tyerman KS, et al. Vascular access survival in children and young adults receiving long-term hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(4):708-14.
- Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, et al. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):381-6.
- Ruud E, Holmstrom H, De LC, et al. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*. 2006a;95(9):1053-9.
- Ruud E, Holmstrom H, de LC, et al. Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006b;23(3):207-16.
- Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, et al. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev*. 2013;9:CD009160.
- Shah PS, Kalyn A, Satodia P, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e284-e91.
- Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev*. 2008(2):CD002772.
- Sharathkumar A, Hirschl R, Pipe S, et al. Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients. *The journal of vascular access*. 2007;8(4):235-44.
- Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt L, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1326-34.
- Sneath N. Are supine chest and abdominal radiographs the best way to confirm PICC placement in neonates? *Neonatal Netw*. 2010;29(1):23-35.
- Sol JJ KH, de Neef M, Smets A, et al. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;Accepted.
- Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(6):1413-21.
- Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, et al. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res*. 2008;122(6):782-5.
- Unal S, Ekici F, Cetin, II, et al. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates. *Thrombosis research*. 2012;130(5):725-8.
- Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, et al. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? *JAMA surgery*. 2013;148(12):1123-30.
- Van Ommen CH, Chan AK. Supportive care in pediatric cancer: the road to prevention of thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(3):371-81.
- Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *JPediatr*. 2001;139(5):676-81.
- Van Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral

nutrition: how to treat and to prevent? Thromb Res. 2010;126(6):465-70.

Van Ommen CH. Venous thromboembolic disease in childhood. Epidemiology, risk factors and outcome. 2002.

Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. The Journal of trauma. 2002;52(5):922-7.

Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition. JPEN JPparenterEnteral Nutr. 2012;36(4):456-62.

Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. VascHealth Risk Manag. 2008;4(6):1337-48.

Zaunschirm A, Muntean W. Correction of hemostatic imbalances induced by L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatric hematology and oncology. 1986;3(1):19-25.

Kinderen met een nefrologische aandoening

Uitgangsvraag

Wat is de optimale trombose profylaxe bij kinderen met een nefrologische aandoening?

Aanbeveling

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

Overwegingen

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

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

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

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

Samenvatting literatuur

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

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

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

Zoeken en selecteren

Er wordt verwezen naar de de sectie zoeken en selecteren bij de module preventie trombose neonaten en kinderen tot 18.

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009;114(25):5146-51.

Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251-7.

Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. J Pediatr. 1995;126(3):358-63.

Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. The Journal of pediatrics. 2014;165(4):793-8.

Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2010;95(4):F252-7.

Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. Haematologica. 2012;97(4):509-15.

Brasseur B VC, Hermans C. Impact of prophylactic administration of FFP on hypofibrinogenemia in pediatric patients treated with L-asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. ISTH2007.

Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. ThrombRes. 2006;118(1):3-12.

Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2012;2012:439-43.

EIhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood CoagulFibrinolysis. 2001;12(5):367-70.

Faustino EV, Lawson KA, Northrup V, et al. Mortality-adjusted duration of mechanical ventilation in critically ill children with symptomatic central venous line-related deep venous thrombosis. Crit Care Med. 2011a;39(5):1151-6.

Faustino EV, Patel S, Thiagarajan RR, et al. Survey of pharmacologic thromboprophylaxis in critically ill children. Crit Care Med. 2011b;39(7):1773-8.

Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. Haematologica. 2010;95(11):1952-9.

- Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. *Journal of nephrology.* 2001;14(2):104-9.
- Hanson SJ, Punzalan RC, Arca MJ, et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The journal of trauma and acute care surgery.* 2012;72(5):1292-7.
- Hanson SJ, Punzalan RC, Greenup RA, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The Journal of trauma.* 2010;68(1):52-6.
- Harlev D, Zaidman I, Sarig G, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thrombosis research.* 2010;126(2):93-7.
- Higgerson RA, Lawson KA, Christie LM, et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2011;12(6):628-34.
- Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *CochraneDatabaseSystRev.* 2005(3):CD004498.
- Kamala F, Boo NY, Cheah FC, et al. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 2002;91(12):1350-6.
- Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2014;29(6):989-97.
- Kim JH, Lee YS, Kim SH, et al. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology.* 2001;219(3):645-50.
- Mahajerin A BB, Amankwah EK, Raffini L, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk assessment models. *Haematologica.* 2015;accepted.
- Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, et al. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr.* 1984;105(4):549-57.
- Male C, Julian JA, Massicotte P, et al. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost.* 2005;94(3):516-21.
- Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *ThrombRes.* 2003;109(2-3):101-8.
- Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *PediatrBlood Cancer.* 2008;50(2):298-303.
- Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost.* 2003;90(2):235-44.
- Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood.* 2010;115(24):4999-5004.
- Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res.* 2000;47(6):763-6.
- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
- Newall F, Barnes C, Savoia H, et al. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics.* 2003;112(5):E386-E8.
- Narang S1 Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk Factors for Umbilical Venous Catheter-Associated Thrombosis in Very Low Birth Weight Infants in Ped Blood and Cancer 2009 Jan;52(1):75-9.
- O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(3):251-6.
- Ramage IJ, Bailie A, Tyerman KS, et al. Vascular access survival in children and young adults receiving long-term hemodialysis.

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

Overige kinderen met een verhoogd risico op trombose

Uitgangsvraag

Wat is de optimale trombose profylaxe bij overige kinderen met een verhoogd risico op trombose?

Aanbeveling

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

Overleg bij twijfel laagdrempelig met een kinderarts-hematoloog.

Overwegingen

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

Onderbouwing

Achtergrond

Behalve de in andere modules beschreven groepen neonaten en kinderen, zijn er meer kinderen met een chronische ziekte of kinderen die opgenomen zijn in het ziekenhuis met een verhoogd risico op trombose. Voorbeelden zijn kinderen met een auto-immuunziekte, kinderen met inflammatoire darmziekten en kinderen na een grote (orthopedische) ingreep.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

De literatuur search heeft geen artikelen ten aanzien van deze groepen opgeleverd.

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

In een review en meta analyse van studies naar risicofactoren voor een in het ziekenhuis ontstane VTE (HA-VTE) werden de volgende significante risicofactoren gevonden: verblijf op de intensive care unit (OR: 2,14,

95% BI: 1,97 tot 2,32); centraal veneuze katheter (OR: 2,12, 95% BI: 2,00 tot 2,25); beademing (OR: 1,56, 95% BI: 1,42 tot 1,72); en duur van verblijf in het ziekenhuis (OR, voor elke extra dag: 1,03, 95% BI: 1,03 tot 1,03) (Mahajerin, 2015).

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

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

Zoeken en selecteren

Er wordt verwezen naar de de sectie zoeken en selecteren bij de module preventie trombose neonaten en kinderen tot 18.

Verantwoording

Publicatiedatum : 28-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. Blood. 2009;114(25):5146-51.

Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994;83(5):1251-7.

Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total

parenteral nutrition at home. *J Pediatr.* 1995;126(3):358-63.

Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. *The Journal of pediatrics.* 2014;165(4):793-8.

Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 2010;95(4):F252-7.

Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, et al. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica.* 2012;97(4):509-15.

Brasseur B VC, Hermans C. Impact of prophylactic administration of FFP on hypofibrinogenemia in pediatric patients treated with L-asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. *ISTH2007.*

Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *ThrombRes.* 2006;118(1):3-12.

Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2012;2012:439-43.

Elhasid R, Lanir N, Sharon R, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood CoagulFibrinolysis.* 2001;12(5):367-70.

Faustino EV, Lawson KA, Northrup V, et al. Mortality-adjusted duration of mechanical ventilation in critically ill children with symptomatic central venous line-related deep venous thrombosis. *Crit Care Med.* 2011a;39(5):1151-6.

Faustino EV, Patel S, Thiagarajan RR, et al. Survey of pharmacologic thromboprophylaxis in critically ill children. *Crit Care Med.* 2011b;39(7):1773-8.

Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica.* 2010;95(11):1952-9.

Hamed RM, Shomaf M. Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children. *Journal of nephrology.* 2001;14(2):104-9.

Hanson SJ, Punzalan RC, Arca MJ, et al. Effectiveness of clinical guidelines for deep vein thrombosis prophylaxis in reducing the incidence of venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The journal of trauma and acute care surgery.* 2012;72(5):1292-7.

Hanson SJ, Punzalan RC, Greenup RA, et al. Incidence and risk factors for venous thromboembolism in critically ill children after trauma. *The Journal of trauma.* 2010;68(1):52-6.

Harlev D, Zaidman I, Sarig G, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin in children with acute lymphoblastic leukemia and inherited thrombophilia during L-asparaginase treatment. *Thrombosis research.* 2010;126(2):93-7.

Higgerson RA, Lawson KA, Christie LM, et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2011;12(6):628-34.

Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *CochraneDatabaseSystRev.* 2005(3):CD004498.

Kamala F, Boo NY, Cheah FC, et al. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 2002;91(12):1350-6.

Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2014;29(6):989-97.

Kim JH, Lee YS, Kim SH, et al. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology.* 2001;219(3):645-50.

Mahajerin A BB, Amankwah EK, Raffini L, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk assessment models. *Haematologica.* 2015;accepted.

Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, et al. Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr.* 1984;105(4):549-57.

Male C, Julian JA, Massicotte P, et al. Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children. *Thromb Haemost.* 2005;94(3):516-21.

Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *ThrombRes.* 2003;109(2-

3):101-8.

Meister B, Kropshofer G, Klein-Franke A, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. *PediatrBlood Cancer*. 2008;50(2):298-303.

Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost*. 2003;90(2):235-44.

Mitchell L, Lambers M, Flege S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*. 2010;115(24):4999-5004.

Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47(6):763-6.

Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.

Newall F, Barnes C, Savoia H, et al. Warfarin therapy in children who require long-term total parenteral nutrition. *Pediatrics*. 2003;112(5):E386-E8.

Narang S1 Roy J, Stevens TP, Butler-O'Hara M, Mullen CA, D'Angio CT. Risk Factors for Umbilical Venous Catheter-Associated Thrombosis in Very Low Birth Weight Infants in *Ped Blood and Cancer* 2009 Jan;52(1):75-9.

O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(3):251-6.

Ramage IJ, Bailie A, Tyerman KS, et al. Vascular access survival in children and young adults receiving long-term hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(4):708-14.

Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, et al. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *PediatrCrit Care Med*. 2012;13(4):381-6.

Ruud E, Holmstrom H, De LC, et al. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr*. 2006a;95(9):1053-9.

Ruud E, Holmstrom H, de LC, et al. Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study. *PediatrHematolOncol*. 2006b;23(3):207-16.

Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, et al. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev*. 2013;9:CD009160.

Shah PS, Kalyn A, Satodia P, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e284-e91.

Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *CochraneDatabaseSystRev*. 2008(2):CD002772.

Sharathkumar A, Hirschl R, Pipe S, et al. Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients. *The journal of vascular access*. 2007;8(4):235-44.

Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt L, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(7):1326-34.

Sneath N. Are supine chest and abdominal radiographs the best way to confirm PICC placement in neonates? *Neonatal Netw*. 2010;29(1):23-35.

Sol JJ KH, de Neef M, Smets A, et al. Chronic complications after femoral central venous catheter-related thrombosis in critically ill children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;Accepted.

Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(6):1413-21.

Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, et al. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res*. 2008;122(6):782-5.

Unal S, Ekici F, Cetin, II, et al. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates.

Thrombosis research. 2012;130(5):725-8.

Van Arendonk KJ, Schneider EB, Haider AH, et al. Venous thromboembolism after trauma: when do children become adults? JAMA surgery. 2013;148(12):1123-30.

Van Ommen CH, Chan AK. Supportive care in pediatric cancer: the road to prevention of thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2014;40(3):371-81.

Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. JPediatr. 2001;139(5):676-81.

Van Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: how to treat and to prevent? Thromb Res. 2010;126(6):465-70.

Van Ommen CH. Venous thromboembolic disease in childhood. Epidemiology, risk factors and outcome. 2002.

Vavilala MS, Nathens AB, Jurkovich GJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. The Journal of trauma. 2002;52(5):922-7.

Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition. JPEN JPparenterEnteral Nutr. 2012;36(4):456-62.

Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. VascHealth Risk Manag. 2008;4(6):1337-48.

Zaunschirm A, Muntean W. Correction of hemostatic imbalances induced by L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatric hematology and oncology. 1986;3(1):19-25.

Therapie VTE

De module is onderverdeeld in submodules, zie hieronder.

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;369(9):799-808.
- Barrit DW, Jordan Sc. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-1312.
- Buller HR. Edoxaban versus warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2014;370(1):80-1.
- Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2014;312(11):1122-35.
- Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160(2):181-8.
- ESC Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), Konstantinides SV, Torbicki A, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2014.
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2013;145(1):105-112 e15.
- Kanis JA. Heparin in the treatment of pulmonary thromboembolism. *Thromb Diath Haemorrh* 1974;32(2-3): 519-27.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease ACCP 2012. *Chest* 2012;141:2e49S-494S.
- Kernohan RJ, Todd C. Heparin therapy in thromboembolic disease. *Lancet* 1966;1(7438):621-3.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154(1): 49-56.
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19(4):446-51. doi: 10.1038/nm.3102. Epub 2013 Mar 3.
- Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 2002;162(22): 2605-9.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.
- Raschke R, Hirsh J, Guidry JR. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 2003;138(9): 720-3.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation - Authors'reply. *Lancet*, 2014;384(9937):25-6.
- Schulman S, Eriksson H, Goldhaber S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009;361(24):2342-52.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and

pooled analysis. *Circulation*, 2014;129(7):764-72.

Van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003074.

Van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*, 2014;124(12):1968-75.

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

Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: The Hestia Study. *J Thromb Haemostas* 2011;9:1500-1507.

Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, Bradley SM, Maddox TM, Grunwald GK, Barón AE, Rumsfeld JS, Varosy PD, Schneider PM, Marzec LN, Ho PM. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J*. 2014 Jun;167(6):810-7. doi:

10.1016/j.ahj.2014.03.023.

Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015 Apr;13(4):495-504. doi:

10.1111/jth.12845. Epub 2015 Feb 12.

Initiële behandeling acute VTE

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

Behandel patiënten met objectief aangetoonde VTE met anticoagulantia.

Overweeg patiënten met een hoge klinische verdenking op VTE in afwachting van bevestiging van de diagnose met objectieve testen, te behandelen.

Behandel diepe veneuze trombose, van het been of de arm, of longembolie initieel bij voorkeur met een DOAC met of zonder voorafgaande behandeling met LMWH, op basis van samenvatting producteigenschappen (bijsluiter).

Behandel patiënten met een diep veneuze trombose of longembolie met een onderliggende maligniteit met LMWH.

Behandel diepe veneuze trombose en longembolie met LMWH gevolgd door vitamine K antagonisten (therapeutische INR range 2,0 tot 3,0) indien geen DOAC kan worden voorgeschreven.

Gebruik geen DOAC bij VTE patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 ml/min). Bij matige nierinsufficiëntie (eGFR 30 tot 49 ml/min) moet dosis aanpassing worden toegepast (dabigatran, edoxaban) of voorzichtigheid worden betracht (rivaroxaban/apixaban).

Start, indien wordt gekozen voor VTE behandeling met VKA, ook LMWH.

Staak de LMWH indien de INR stabiel is en twee dagen boven de 2,0 (met een minimale LMWH behandeling van vijf dagen).

Meet niet routinematig anti-Xa spiegels bij patiënten met VTE die met LMWH worden behandeld.

Controleer bij gebruik van LMWH bij patiënten met extreme obesitas (BMI >50 kg/m²) de anti-Xa spiegel.

Gebruik bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 ml/min) bij voorkeur intraveneus ongefractioneerde heparine in plaats van LMWH. Streef hierbij naar een therapeutische APTT range.

Indien voor LMWH wordt gekozen bij nierinsufficiëntie, pas dan de dosering aan en meet anti-Xa spiegels (zie modules over [laboratoriumtesten bij antistollingsmiddelen](#).)

Overwegingen

Uit de beschreven meta-analyses blijkt dat de effectiviteit in het voorkomen van recidief diepe veneuze

trombose en longembolie tijdens antistollingsbehandeling gelijk was tussen de onderzochte DOACs, al dan niet voorafgegaan door enkele dagen LMWH, en de behandeling met de VKA warfarine voorafgegaan door enkele dagen LMWH (Castellucci, 2014). In de meta-analyses is ook de veiligheid onderzocht van de DOACs vergeleken met de VKA, waarbij de nadruk ligt op het risico op ernstige bloedingen. In de meta-analyse van van Es van patiënten met veneuze trombose was er ook een significante reductie van ernstige bloedingen bij DOACs ten opzichte van VKA (Van Es, 2014). Intracraniële bloedingen en fatale bloedingen traden significant minder vaak op in de DOACs behandelde VTE patiënten (Van Es, 2014). Er werd geen verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen gevonden bij patiënten die voor VTE werden behandeld (Van Es, 2014). In een eerdere meta-analyse werd gesuggereerd dat DOACs in de subgroep van VTE patiënten een iets hoger risico op gastro-intestinale bloedingen geven, maar in die meta-analyse waren slechts gegevens van twee van de VTE studies meegenomen (Holster, 2013). Fatale bloedingen kwamen in de studies weinig voor (0,14%) (Castellucci, 2014). De totale mortaliteit in de VTE studies was niet verschillend tussen patiënten behandeld met DOACs of VKA (Van Es, 2014). Belangrijk is dat op basis van de meest recente meta-analyse de uitkomsten met betrekking tot effectiviteit en veiligheid werden gevonden voor alle geanalyseerde patiënten subgroepen, zoals ouderen (> 75 jaar), patiënten met overgewicht (>100 kg) en matige nierinsufficiëntie (in de studies gedefinieerd als kreatinine klaring tussen 30 tot 49 ml/min) (van Es, 2014).

Er zijn geen directe vergelijkende onderzoeken verricht naar de effectiviteit en veiligheid van de verschillende DOACs bij VTE patiënten ten opzichte van elkaar. Gebaseerd op de studies waarin de DOACs zijn vergeleken met VKA, lijkt er geen verschil te zijn in effectiviteit. Mogelijk is het risico van bloedingen lager bij apixaban en rivaroxaban dan bij edoxaban en dabigatran, gezien het significant lagere relatief risico op bloedingen bij deze middelen ten opzichte van de VKA behandelde patiënten in de studies, maar dit verschil tussen DOACs onderling zou onderzocht moeten worden in vergelijkende onderzoeken (Castellucci, 2014). In de literatuur is discussie ontstaan of de uitkomsten van de vergelijkende studies tussen DOACs en VKA afhankelijk zijn van de kwaliteit van de instelling op VKA. In een populatie van VKA-behandelde patiënten die goed ingesteld zijn op basis van de INR (hoge Time in Therapeutic Range, TTR), zou het voordeel van DOACs ten opzichte van VKA kunnen wegvallen. In Nederland is er een hoge TTR, echter de TTR in de studies is niet volledig te vergelijken met de Nederlandse situatie omdat in Nederland tot op heden gebruik gemaakt wordt van een INR streefwaarde van 2.5-3.5, terwijl dit in de studies 2.0-3.0 was. De enige studie die is uitgevoerd over de waarde van de in Nederland gebruikte TTR, toont aan dat 74% van de test results en 77% van de "person-time" in de therapeutische range (2.0-3.5) waren. Met een smallere range (2.5-3.5) wordt dat percentage respectievelijk 59% en 61%. Dit geeft aan dat het niet per definitie zo is dat de trombosediensten in Nederland het veel beter doen dan de TTR die in de VTE studies werd behaald. (Bezemer I, Neth J Med, 2013). De auteurs van dit artikel concluderen dat de controle van antistolling in een representatieve Nederlandse database (een trombosedienst met meer dan 5400 patiënten) vergelijkbaar is met de recente trials van VKA in AF. De TTR is in de verschillende studies van patiënten met VTE vergelijkbaar (rond de 60%). Er zijn geen analyses gedaan naar de uitkomsten van de VTE studies met DOACs en VKA in relatie tot de gevonden TTR in de VKA groep.

Op dit moment worden DOACs afgeraden bij de behandeling van maligniteit-gerelateerde VTE. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens bekend om DOACs in deze situatie toe te passen. De voorkeur gaat daarbij uit naar LMWH in een therapeutische dosering. Er zijn inmiddels vergelijkende studies gaande bij patiënten met VTE en een onderliggende maligniteit waarbij behandeling met LMWH wordt vergeleken met DOACs.

Een nadeel van sommige DOACs is het ontbreken van een specifiek antidotum in geval van een ernstige bloeding of in geval van noodzaak van een acute ingreep of operatie. Ondanks het ontbreken van een specifiek antidotum voor de DOAC tijdens de uitvoering van de studies werden significant minder fatale bloedingen gezien in de DOAC behandelde VTE patientengroep dan in de VKA-groep (Van Es, 2014). Inmiddels is voor dabigatran een antidotum (idarucizumab) in Nederland geregistreerd en beschikbaar en er zijn inmiddels ook specifiek werkende antidota voor de directe factor Xa remmers ontwikkeld, die nu worden getest in klinisch onderzoek (Schiele, 2013; Lu, 2013; Pollack, 2015). Voor het couperen van DOACs in geval van bloedingen zie het betreffende hoofdstuk van deze richtlijn ([zie module bloeding of ingreep bij DOACs](#)). Een ander mogelijk nadeel van DOACs is dat, door het ontbreken van regelmatige controle van patiënten door de trombosedienst, de therapietrouw afneemt. Recent zijn hierover data beschikbaar gekomen van internationale studies en registries bij gebruik van DOACs bij atriumfibrillatie (AF) (Shore, 2014; Gorst-Rasmussen, 2015). Shore et al vonden in een groep van >5000 patiënten met AF dat gemiddeld 84% van de patiënten dagelijks de DOACs innamen. Bij 27% van de patiënten was de inname geïd als non-adherent, op basis van het feit dat <80% van de dagen medicatie werd gebruikt. In een recentere Deense studie werd onderzocht over een periode van een jaar hoe vaak dagelijks medicatie werd ingenomen. Hierbij werd gevonden dat 84% van de patiënten dagelijks DOACs innamen. Sommige studies bij AF patiënten toonden een lagere adherentie (Zhou, et al J Manag Care Spec Pharm 2015). In een studie van Zalasek waren AF patiënten meer trouw aan dabigatran dan aan VKA en zij toonden aan dat patiënten met een lager risico op ischemisch herseninfarct minder trouw waren in de inname van hun medicatie. (Zalesak, M et al, Circulation Cardiovasc Quality Outcomes 2013 sep). Gegevens over de adherentie bij VTE patiënten ontbreken nog.

Ook is het van belang om bij behandeling met DOAC rekening te houden met de nierfunctie. De nierfunctie wordt uitgedrukt in de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) in ml/min/1.73m². Dit wordt in deze richtlijn overal verkort weergegeven door eGFR in ml/min. Bij een ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <30 ml/min) is dabigatran gecontra-indiceerd en worden de andere DOACs niet aanbevolen (Leidraad DOACs). De werkgroep raadt, gezien de beperkte gegevens over VTE behandeling met de directe Xa remmers bij patiënten met een nierinsufficiëntie het gebruik bij een eGFR van <30 ml/min sterk af. Bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie dient de dosering van de DOACs te worden aangepast, afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis en het voorgeschreven medicament. De doseringsadviezen zijn samengevat in tabel 6.1. Het advies is om voor de start de nierfunctie te bepalen en deze - bij langdurig gebruik van DOACs – vervolgens jaarlijks te controleren (Werkgroep DOACs, 2014).

Tabel 6.1 Doseringadviezen VTE behandeling met DOAC (mede gebaseerd op aanbevelingen in Leidraad DOACs)

DOAC	Behandelschema VTE	Geregistreerde indicatie	Beleid bij nierschade of insufficiëntie	Aanvullende opmerkingen / dosisaanpassing

Dabigatran	Eerst tenminste vijf dagen parenterale antistolling, daarna 2 dd 150 mg	DVT en longembolie	Voor start behandeling nierfunctie bepalen en vervolgens jaarlijks controleren. Bij ernstige nierschade of insufficiëntie (Stadium IV, V; eGFR <30 ml/min) gecontra-indiceerd. Bij matig ernstige nierschade (stadium IIIb of eGFR 30 tot 50 ml/min) 2 dd 110 mg overwegen)	Bij ouderen >80 jaar of bij gebruik van verapamil dosering aanpassen: 2 dd 110 mg.
Rivaroxaban	Gedurende dag één tot 21: 2 dd 15 mg Vanaf dag 22: 1 dd 20 mg.	DVT en longembolie	Niet aanbevolen bij ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IV of V; eGFR <30 ml/min)	Niet onderzocht bij LE patiënten die hemodynamisch instabiel zijn en mogelijk trombolysen gaan krijgen. Voorzichtigheid in combinatie met sterke CYP3A4-remmers
Apixaban	Gedurende één week 2 dd 10 mg; daarna 2 dd 5 mg	DVT en longembolie	Niet aanbevolen bij ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IV of V; eGFR <30 ml/min)	Niet gebruiken bij LE patiënten die hemodynamisch instabiel zijn en mogelijk trombolysen gaan krijgen.
Edoxaban	Eerst tenminste vijf dagen parenterale antistolling, daarna 1 dd 60 mg	DVT en longembolie	Niet aanbevolen bij ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IV of V; eGFR <30 ml/min) Bij matig ernstige nierschade of insufficiëntie (stadium IIIb of eGFR 30 tot 50 ml/min) 1 dd 30 mg.	Lichaamsgewicht ≤60 Kg of bij gelijktijdig gebruik van PgP remmers, dosering 1 dd 30 mg

ACCP en ESC standpunt over DOACs:

Ten tijde van het uitkomen van de meest recente ACCP richtlijn in 2012 waren er nog weinig VTE studies verricht met DOACs (Kearon, 2012). Bij het opstellen van de ACCP richtlijn 2012 waren er ook nog geen post-

marketing resultaten beschikbaar. In de ACCP richtlijn wordt geadviseerd om bij patiënten met VTE (zonder onderliggende maligniteit) VKA te geven boven LMWH als langetermijnbehandeling (graad 2C) (Kearon, 2014). Bij patiënten met VTE (zonder onderliggende maligniteit), die niet met VKA worden behandeld gaat de voorkeur uit naar LMWH boven dabigatran of rivaroxaban voor de langetermijnbehandeling. Er wordt geen uitspraak gedaan of er een verschil is in keuze voor dabigatran of rivaroxaban (Kearon, 2014). In de meest recente richtlijn van de European Society of Cardiology voor de behandeling van longembolie wordt op basis van evaluatie van alle studies waarin DOACs zijn vergeleken met (LMWH+) warfarine gesteld dat de DOACs kunnen worden gezien als een gelijkwaardig alternatief voor de huidige standaardbehandeling (ESC, 2014). De werkgroep heeft besloten van de bovenstaande richtlijnen af te wijken op basis van de recente systematic reviews (zie bovenstaand) en de beschikbaarheid van meer post-marketing gegevens in de internationale literatuur over het gebruik van DOACs, die ook benoemd zijn in de overwegingen.

Initiele behandeling met LMWH en VKA

Indien wordt gekozen voor de combinatie van laag moleculair gewichtsheparine (LMWH) en tegelijkertijd starten van VKA, dient de LMWH tenminste vijf dagen te worden gecontinueerd en kan deze worden gestaakt indien de International Normalized Ratio (INR) stabiel is en gedurende twee dagen boven de 2,0 is. De therapeutische range van de INR is 2,0 tot 3,0. De werkgroep heeft besloten om deze internationaal gangbare therapeutische range van de INR van 2,0 tot 3,0 te hanteren.

Initiele behandeling met LMWH versus ongefractioneerde heparine

LMWH heeft een betere voorspelbare farmacokinetiek en biologische beschikbaarheid dan ongefractioneerde heparine. Hierdoor is het mogelijk om effectief en veilig LMWH, in een dosering aangepast aan het lichaamsgewicht, een- of tweemaal daags toe te dienen zonder laboratorium controle (Dolovich, 2000; Columbus investigators, 1997; Van Dongen, 2005). Er zijn geen verschillen aangetoond in effectiviteit van een- of tweemaal daagse toediening. Er kan gekozen worden voor eenmaal daags op grond van gebruikersgemak en voor tweemaal daags in geval van een verhoogd bloedingsrisico, waarbij langdurige therapeutische antistolling minder gewenst is, bijvoorbeeld in geval van trombocytopenie. Overigens zijn er geen aanwijzingen uit onderzoek dat er een verschil is in de frequentie van bloedingen tussen een- en tweemaal daags doseren. Een van de grote voordelen van LMWH is dat het ook eenvoudig en veilig in de thuissituatie kan worden toegepast bij patiënten met een acute DVT of geselecteerde patiënten met een longembolie (Columbus investigators, 1997; Zondag, 2011). Dit heeft belangrijke voordelen voor de patiënt, die niet hoeft te worden opgenomen in het ziekenhuis. Voor de voorwaarden van thuisbehandeling van DVT en longembolie wordt verwezen naar de module thuisbehandeling bij DVT.

In diverse studies waarin intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH) werd vergeleken met LMWH bleek dat UFH niet adequaat werd gecontroleerd door middel van een op de anti-Xa-activiteit gebaseerde verlenging van de APTT (Raschke, 2003). Bij start van de behandeling wordt een oplaaddosis gegeven gevolgd door continue intraveneuze toediening. Daarbij is het streven zo snel mogelijk een APTT verlenging te verkrijgen tot in de therapeutische range (1,5 tot 2,5 x de basiswaarde APTT). Zie voor verdere details het hoofdstuk laboratorium diagnostiek (zie hoofdstuk laboratoriumdiagnostiek), Goede controle met de APTT of een anti-Xa spiegelbepaling noodzakelijk voor een optimale werkzaamheid en veiligheid. Bij patiënten bij wie ondanks een hoge dosis UFH geen therapeutische APTT wordt bereikt, is het advies om anti-Xa spiegels te meten (therapeutische range 0,3 tot 0,7 IU/ml) (Levine, 1994).

Het is niet nodig om routinematig anti-Xa spiegels te controleren bij het gebruik van LMWH. Bij sommige patiënten met VTE is controle van spiegels wel noodzakelijk, bijvoorbeeld in geval van nierschade of insufficiëntie, zwangerschap of extreme obesitas. Zie hiervoor het hoofdstuk laboratorium diagnostiek. Bij nierinsufficiëntie is de klaring van LMWH afgenomen en kan accumulatie van LMWH optreden. Dit is niet volledig te voorspellen op basis van de creatinineklaring en is mede afhankelijk van de soort LMWH. Daarom gaat bij patiënten met een ernstige nierschade of insufficiëntie (in deze richtlijn gedefinieerd als een creatinineklaring <30 ml/min) de voorkeur uit naar UFH (Nagge, 2002). Indien toch LMWH wordt toegediend bij ernstige nierinsufficiëntie is het advies om de dosering aan te passen en is het noodzakelijk om anti-Xa spiegels te controleren, conform de huidige richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Nefrologie (Link richtlijn "[antistolling met LMWH bij nierinsufficiëntie \(2012\)](#)"). Bij patiënten met extreme obesitas (BMI > 50 kg/m²) dient tenminste eenmalig een anti-Xa spiegel te worden afgenomen om overdosering te voorkomen. De anti-Xa top spiegel dient te worden afgenomen vier uur na toediening en de streefwaarde is bij eenmaal daagse toediening 1,0 tot 2,0 U/ml en bij tweemaal daagse toediening 0,6 tot 1,0 anti-Xa U/ml.

Bij een sterke klinische verdenking op VTE kan worden overwogen om de behandeling met anticoagulantia te starten alvorens de diagnostiek is afgerond, bijvoorbeeld indien de diagnostiek niet binnen enkele uren kan worden verricht. Het risico van bloedingen tijdens de (achteraf soms onnodig toegediende) kortdurende behandeling met anticoagulantia is waarschijnlijk kleiner dan het risico op progressie en/of embolisatie bij patiënten met uiteindelijk geobjectiveerde VTE die niet met anticoagulantia behandeld zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

De vraag wat het beste beleid voor de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie is bestaat uit verschillende subvragen:

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

Voor de uitwerking van deze subvragen is gekozen voor een verschillende methodologie. Deze wordt beschreven onder de kop "zoeken en selecteren".

Voor de behandeling van DVT van het been en de arm met trombolysen wordt verwezen naar de modules "Trombolysen bij behandeling DVT been" en "Trombolysen bij de behandeling DVT van de arm" van deze richtlijn. Voor de optimale behandelingsduur met antistolling wordt verwezen naar de module "[Continueren antistolling na VTE](#)" van deze richtlijn.

De module behandeling longembolie middels trombolysen uit de CBO richtlijn van 2008 is niet herzien.

Antistollingsbehandeling is de belangrijkste therapie voor acute diepe veneuze trombose (DVT) van het been en de arm en voor een longembolie, gezamenlijk aangeduid als veneuze trombo-embolie (VTE). Dit wordt gezien als eenzelfde ziektebeeld, immers de meerderheid van patiënten met een proximaal gelokaliseerd

trombosebeen heeft ook een longembolie (symptomatisch of asymptomatisch) en omgekeerd. Het doel van antistollingsbehandeling is zowel het voorkomen van uitbreiding van het stolsel als het optreden van vroege en late recidieven van DVT en (recidief) longembolie. In diverse gerandomiseerde en ongecontroleerde studies is aangetoond dat onthouden van antistolling de mortaliteit verhoogt (Barrit, 1960; Kernohan, 1966; Kanis, 1974; Kearon, 2012). Dit betekent dat patiënten met VTE dienen te worden behandeld met antistolling, zodra de diagnose is gesteld met behulp van objectieve diagnostiek. In 2015 is NHG standaard DVT en longembolie uitgekomen, waarin het beleid met betrekking tot diagnostiek en behandeling in de eerste lijn is beschreven.

In de afgelopen jaren zijn nieuwe orale antistollingsmiddelen ontwikkeld die gericht zijn tegen trombine (IIa) of geactiveerd factor X. Deze directe trombineremmer (dabigatran) en Factor Xa remmers (onder andere rivaroxaban, apixaban en edoxaban) (aangeduid als Directe Orale Anti Coagulantia, DOACs) zijn inmiddels onderzocht in meerdere gerandomiseerde studies voor de behandeling van veneuze trombose (veneuze trombo-embolie, VTE) (Schulman, 2009; EINSTEIN investigators, 2010; EINSTEIN investigators, 2012; Agnelli, 2013 AMPLIFY investigators; Schulman, 2014 RECOVER investigators; Buller, 2014 HOKUSAI investigators).

In dit hoofdstuk worden aanbevelingen gegeven over de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie. Dit kan bestaan uit DOACs al dan niet voorafgegaan door laag moleculair gewicht heparine (LMWH), LMWH gevolgd door VKA, of langdurig LMWH.

Conclusies / Summary of Findings

Hoog GRADE	Het is waarschijnlijk dat recidief VTE, inclusief VTE gerelateerd overlijden, bij patiënten die worden behandeld voor VTE even vaak voorkomt tijdens het gebruik van DOAC en VKA. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>
Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat majeure bloedingen bij patiënten die worden behandeld voor VTE minder vaak voorkomen tijdens het gebruik van DOACs in vergelijking met VKA. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>
Hoog GRADE	Intracraniale bloedingen bij patiënten met VTE komen minder vaak voor tijdens het gebruik van DOACs in vergelijking met VKA. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>

Laag GRADE	Een verschil in het risico op ernstige gastro-intestinale bloedingen bij patiënten met VTE bij het gebruik van DOACs en VKA kon niet worden aangetoond noch uitgesloten. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>

Hoog GRADE	Fatale bloedingen bij patiënten die worden behandeld voor VTE komen minder vaak voor bij het gebruik van DOACs in vergelijking met VKA. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>

Matig GRADE	Het is waarschijnlijk dat klinisch relevante niet-ernstige bloedingen bij patiënten die worden behandeld voor VTE minder vaak voorkomen tijdens het gebruik van DOACs in vergelijking met VKA. <i>Bronnen (Van Es, 2014; Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Castellucci, 2014)</i>

Samenvatting literatuur

Recent zijn vier meta-analyses uitgevoerd van de VTE studies (Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Van Es, 2014; Castellucci, 2014). De resultaten van de meta-analyse met de meeste data-presentatie (Van Es, 2014) worden hier beschreven. Voor het review van Van Es werd een systematische search gedaan naar fase drie RCT's waarin DOACs met VKA werden vergeleken voor de behandeling van acute symptomatische DVT, longembolie of beide. De zoekdatum wordt in deze publicatie niet vermeld, echter in de review van Castellucci wordt gezocht tot 28 februari 2014, en worden geen nieuwere studies gevonden (Castellucci, 2014; van Es, 2014). In totaal werden zes gerandomiseerde studies geïnccludeerd waarin dabigatran (RECOVER and RECOVER II studies) (Schulman, 2009; Schulman, 2014,) rivaroxaban (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE studies) (Bauersachs, 2010; Büller, 2012), apixaban (AMPLIFY study) (Agnelli, 2013) en edoxaban (Hokusai-VTE studie) (Büller, 2013) werden vergeleken met VKA bij patiënten met VTE (n=5) of longembolie (n=1). Fase 2 dose-finding studies werden geëxcludeerd, net als studies die de behandeling met de trombine remmer ximelagatran onderzochten.

Initiële behandeling van VTE bij DOACs

De initiële behandeling van veneuze trombose, zowel diepe veneuze trombose (DVT) als longembolie, was verschillend voor de diverse DOACs. Rivaroxaban wordt gestart in een dosering van tweemaal daags 15mg en na 21 dagen behandeling wordt de dosering verlaagd naar 20mg eenmaal daags. Apixaban wordt gegeven in een dosering van 2 dd 10mg voor een week, gevolgd door 2 dd 5mg. Dabigatran wordt gegeven in een dosering van 2 dd 150mg na een initiële behandeling van vijf tot 11 dagen met LMWH. Edoxaban wordt gegeven in een dosering van 60 mg 1 dd na een initiële periode van LMWH gedurende tenminste vijf dagen.

In totaal werden 13.512 patiënten gerandomiseerd voor een DOAC (met/zonder voorafgaand LMWH)

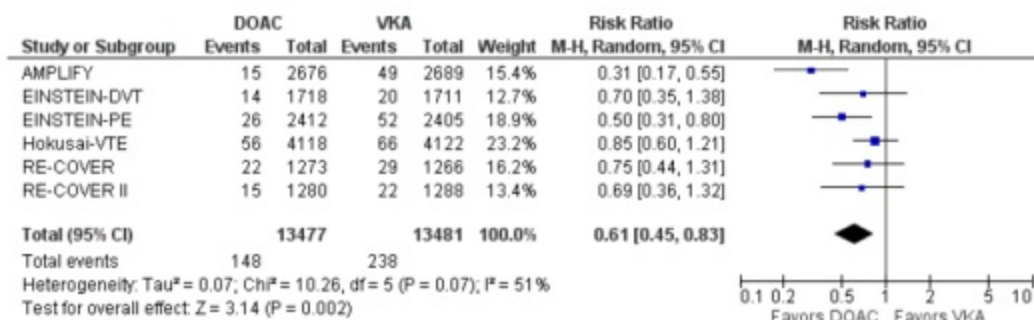
afhankelijk van type DOAC) en 13.511 patiënten voor behandeling met LMWH en VKA met een streef INR range van 2,0 tot 3,0. De patiëntkarakteristieken van de individuele studies staan in de evidence tabel. De gemiddelde leeftijd van patiënten was 56 jaar, en 57% was man. Risico factoren voor herhaalde VTE waren gelijk verdeeld. De index event was DVT in het been voor 57% van de patiënten, en longembolie (zonder gelijktijdige aangetoonde DVT) in 43%. Het grootste deel van de patiënten (72%) ontving anticoagulantia voor zes maanden. De gemiddelde tijd binnen de therapeutische INR range (TTR) voor patiënten die VKA gebruikten varieerde van 57% tot 64% in de studies. Patiënten en artsen waren in de meeste studies (met uitzondering van beide EINSTEIN studies, die open label waren) geblindeerd voor de behandeling. De uitkomsten werden beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordelingscommissie in alle studies. In de RE-COVER, RE-COVER II en Hokusai-VTE studies werd de DOAC gestart na een initiële behandeling van LMWH van minimaal vijf dagen. Rivaroxaban (EINSTEIN studies) en apixaban (AMPLIFY) werden gegeven als monotherapie, met een hogere dosering in de eerste week (apixaban) of eerste drie weken (rivaroxaban). In EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE en Hokusai-VTE studies werd de duur van de behandeling bepaald door de arts. In de Einstein-DVT studie werd 12% van de patiënten 3 maanden behandeld, 63% van de patiënten 6 maanden, 25% 12 maanden. In de Einstein-PE studie werd 5% van de patiënten 3 maanden behandeld, 57% voor 6 maanden en 37% voor 12 maanden. In de Hokusai studie werd 12% voor 3 maanden, 26% voor 3-6 maanden en 61% voor meer dan 6 maanden behandeld. In de andere studies werden patiënten zes maanden behandeld.

Recidief VTE

In totaal kwam recidief VTE, inclusief VTE-gerelateerd overlijden, voor bij 271 van 13.430 (2,0%) patiënten die DOACs kregen in vergelijking met 301 (13.442 (2,2%)) patiënten die een VKA kregen (RR 0,90, 95% BI 0,77 tot 1,06. I^2 : 0%, $p=0,53$). Dit percentage verschilde ook niet tussen DOAC of VKA behandelde patiënten in de subgroepen longembolie (+/- DVT) of DVT alleen (Van Es, 2014)

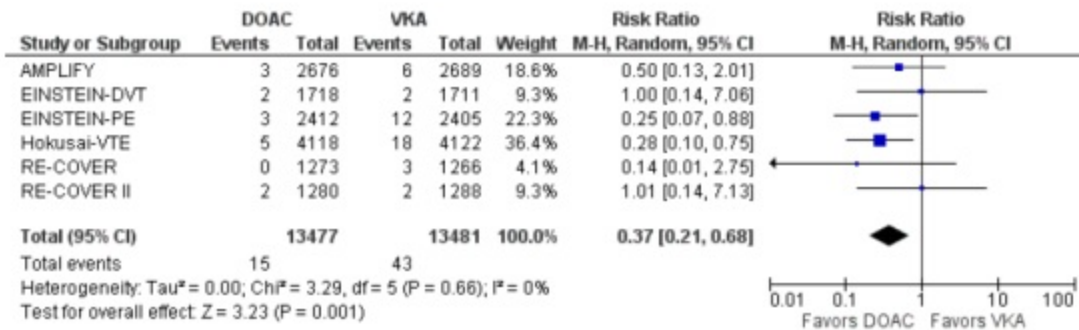
Ernstige (major) bloedingen

In totaal kwamen ernstige bloedingen voor bij 148 van 13.477 (1,1%) van de patiënten die een DOAC kregen in vergelijking met 238 van 13.481 (1,8%) van de patiënten in de VKA-groep (RR=0,61 [95% BI 0,45 tot 0,83], I^2 : 51%, $p=0,002$).



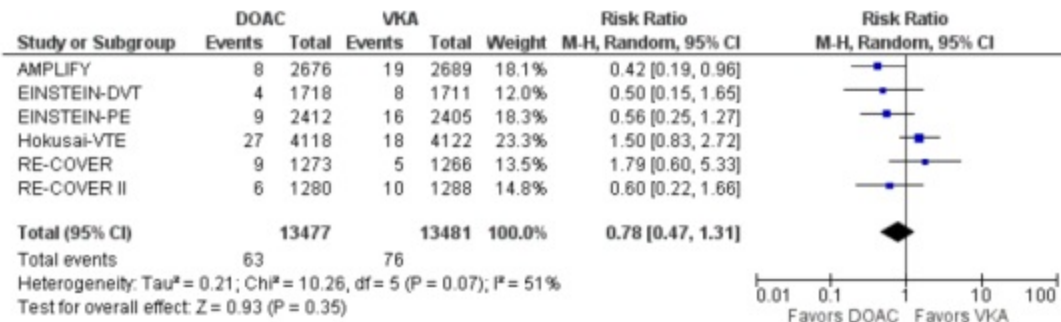
Intracraniale bloedingen

In totaal kwamen intracraniale bloedingen voor bij 15 van 13.477 (0,1%) van de patiënten die DOAC kregen in vergelijking met 43 van 13.841 (0,3%) patiënten die een VKA kregen (RR 0,37 (0,21 tot 0,68), $I^2=0\%$).



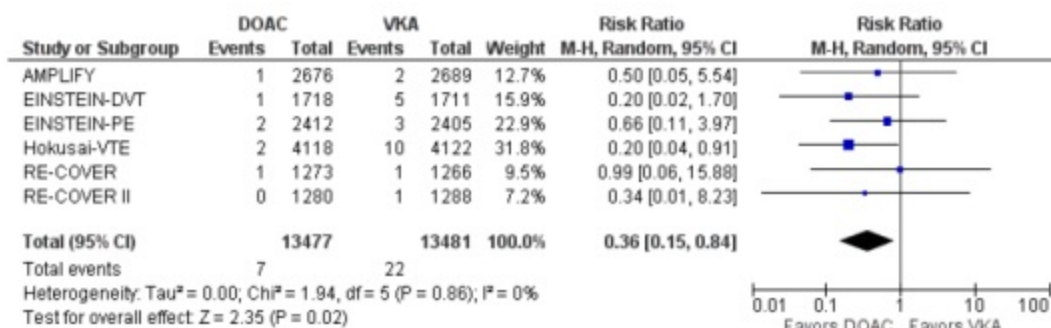
Ernstige gastro-intestinale bloedingen

In totaal kwamen gastro-intestinale bloedingen voor bij 63 van 13.477 (0,5%) van de patiënten die DOAC kregen in vergelijking met 76 van 13.841 (0,6%) patiënten die een VKA kregen (RR 0,78 (0,47 tot 1,31), $I^2=51\%$).



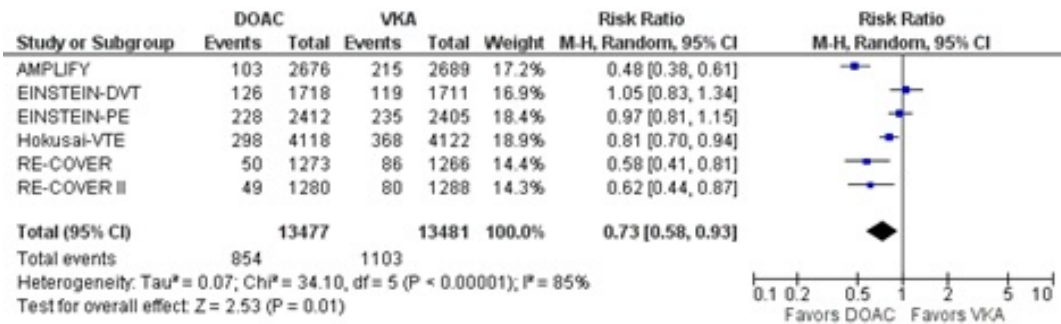
Fatale bloedingen

In totaal kwamen fatale bloedingen voor bij zeven van 13.477 (0,05%) van de patiënten die DOAC kregen in vergelijking met 22 van 13.841 (0,16%) patiënten die een VKA kregen (RR 0,36 (0,15 tot 0,84), $I^2=0\%$).



Klinisch relevante niet-ernstige bloeding

In totaal kwamen klinisch relevante niet-ernstige bloedingen voor bij 854 van 13.477 (6,5%) van de patiënten die DOAC kregen in vergelijking met 1.103 van 13.841 (8,0%) patiënten die een VKA kregen (RR 0,36 (0,15 tot 0,84), $I^2=85\%$).



Gezien de eerder aangetoonde hoge effectiviteit van VKA in vergelijking met geen of inadequaat behandelings, zijn alle studies opgezet als non-inferioriteitsstudies. De bewijskracht voor de uitkomstmaten VTE, intracraniale bloedingen, en fatale bloedingen, is hoog. Hoewel er sprake was van een laag aantal gevallen, is er gekozen niet te downgraden voor imprecisie omdat de studie populatie in beide groepen uit >2000 patiënten bestond. De bewijskracht voor de uitkomstmaten ernstige bloedingen, en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen is met een niveau verlaagd naar matig gezien heterogeniteit. De bewijskracht voor ernstige gastro-intestinale bloedingen is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien heterogeniteit, en het feit dat in het betrouwbaarheidsinterval zowel een mogelijk positief als mogelijk negatief klinisch relevant effect ligt (imprecisie). Daarnaast is het van belang te noteren dat in de meta-analyse de resultaten van zes studies zijn gepoold, terwijl er verschillen waren in het type DOAC, het initiële gebruik van LMWH, de dosering en duur van follow-up. Hoewel er in de meta-analyse geen sensitiviteitsanalyses zijn gedaan om de oorzaak van de heterogeniteit te onderzoeken, zou de klinische heterogeniteit tussen de studies hier een rol in kunnen spelen. De heterogeniteit tussen de verschillende studies is wisselend per uitkomstmaat. Zo werd een hoge heterogeniteit gezien voor klinisch relevante niet-ernstige bloeding, maar niet voor fatale bloeding of intracraniale bloeding. Gezien het feit dat geen van de studies een slechtere uitkomst liet zien qua uitkomstmaat bloeding is de heterogeniteit meer gelegen in de mate van bescherming tegen bloeding en niet in het feit dat sommige DOACs meer bloedingen veroorzaken.

We kunnen geen voorkeur uitspreken voor een van de DOACs op basis van het feit dat deze onderling niet zijn vergeleken.

Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag "Is LMWH vergelijkbaar met ongefractioneerde heparine (UFH)?" is de CBO richtlijn van 2008 als basis voor deze module gebruikt. Er is geen additioneel literatuuronderzoek verricht.

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag "Is LMWH vergelijkbaar met ongefractioneerde heparine (UFH)?" is de CBO richtlijn van 2008 als basis voor deze module gebruikt. Er is geen additioneel literatuuronderzoek verricht.

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag: Wat is de waarde van de DOACs bij behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie, in vergelijking met de huidige behandeling met LMWH en VKA? is de volgende wetenschappelijke vraag uitgewerkt:

Wat zijn de effecten van antistollingsbehandeling met DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) vergeleken met LMWH en VKA voor patiënten met acute VTE (DVT of longembolie) wanneer men kijkt naar recidief trombose, recidief longembolie, mortaliteit en bloedingen?

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden zijn vier systematische reviews (een uit 2012 en drie uit 2014) als uitgangspunt genomen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte recidief trombose, recidief longembolie, mortaliteit en bloedingen voor de besluitvorming relevante uitkomstmaten. Effectiviteitsuitkomsten waren recidief VTE, fatale longembolie en mortaliteit. Veiligheidsuitkomsten waren ernstige ('major') bloedingen, niet-fatale ernstige bloeding op een kritische plaats, klinisch relevante niet ernstige bloeding, niet fatale intracraniale bloeding, ernstige gastro-intestinale bloeding en fatale bloeding tijdens behandeling met anticoagulantia. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Recidief symptomatische VTE omvat zowel fatale als niet fatale longembolie en DVT. Recidief VTE werd beschouwd als de doodsoorzaak indien er objectieve documentatie in de vorm van autopsie aanwezig is, of indien de dood niet door een andere gedocumenteerde oorzaak kan worden verklaard en longembolie niet uitgesloten kan worden. De definitie van ernstige bloeding waren gelijk in alle geïnccludeerde studies en in overeenstemming met de criteria voorgesteld door de ISTH (Van Es, 2014). Een ernstige bloeding wordt gedefinieerd als een fatale bloeding, bloeding in kritisch gebied of orgaan of een bloeding die een daling in hemoglobine van meer dan 1.24mmol/l veroorzaakt. Klinisch relevante niet ernstige bloedingen werden gedefinieerd als duidelijke bloeding die niet aan de definitie van ernstige bloeding voldoet maar waarvoor wel een medische interventie, ongepland contact met arts, (tijdelijk) stop van studie behandeling nodig is of waardoor de patiënten klachten ervaart (pijn, beperkingen in dagelijkse activiteiten).

Zoeken en selecteren (Methode)

Voor deze uitgangsvraag is geen systematische search gedaan omdat er meerdere recente reviews van voldoende kwaliteit beschikbaar waren (n=4) ((Fox, 2012; Van der Hulle, 2014; Van Es, 2014; Castellucci, 2014)). In deze reviews is systematisch gezocht naar RCT's waarin een DOAC wordt vergeleken met LMWH of VKA voor de behandeling van VTE. Deze meta-analyses hebben dezelfde onderzoeksvraag en includeren grotendeels (afhankelijk van de zoekdatum) dezelfde originele studies. De meest recente search werd uitgevoerd in de review van Castellucci (28 februari 2014). Omdat er meerdere reviews beschikbaar waren en de kwaliteit hiervan vergelijkbaar is, is er voor gekozen om de meest recente review met voldoende data presentatie van alle vier DOACs te selecteren (Van Es, 2014). Deze review is opgenomen in de literatuuranalyse.

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid: 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med, 2013;369(9):799-808.

- Barrit DW, Jordan Sc. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-1312.
- Buller HR. Edoxaban versus warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2014;370(1):80-1.
- Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2014;312(11):1122-35.
- Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160(2):181-8.
- ESC Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), Konstantinides SV, Torbicki A, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2014.
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2013;145(1):105-112 e15.
- Kanis JA. Heparin in the treatment of pulmonary thromboembolism. *Thromb Diath Haemorrh* 1974;32(2-3): 519-27.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease ACCP 2012. *Chest* 2012;141:2e49S-494S.
- Kernohan RJ, Todd C. Heparin therapy in thromboembolic disease. *Lancet* 1966;1(7438):621-3.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154(1): 49-56.
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19(4):446-51. doi: 10.1038/nm.3102. Epub 2013 Mar 3.
- Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 2002;162(22): 2605-9.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.
- Raschke R, Hirsh J, Guidry JR. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 2003;138(9): 720-3.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. New oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation - Authors'reply. *Lancet*, 2014;384(9937):25-6.
- Schulman S, Eriksson H, Goldhaber S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009;361(24):2342-52.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014;129(7):764-72.
- Van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003074.
- Van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*, 2014;124(12):1968-75.
- Werkgroep NOACs van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. 2012.
- Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: The Hestia Study. *J Thromb Haemostas* 2011;9:1500-1507.
- Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, Bradley SM, Maddox TM, Grunwald GK, Barón AE, Rumsfeld JS, Varosy PD, Schneider PM, Marzec LN, Ho PM. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J*. 2014 Jun;167(6):810-7. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.023.
- Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015 Apr;13(4):495-504. doi: 10.1111/jth.12845. Epub 2015 Feb 12.

Maligniteit geassocieerde trombose

Uitgangsvraag

Wat is het optimale antistollingsbeleid bij patiënten met een actieve maligniteit en een acute VTE, voor de initiële periode (eerste 3-6 maanden) en voor de langere termijn (na 6 maanden)?

Aanbeveling

Behandel patiënten met een maligniteit en een acute VTE met een therapeutische dosis DOAC (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) of LMWH, volgens de doseringsvoorschriften vermeld in het Farmacotherapeutisch kompas.

Behandel patiënten met acute VTE en een niet-gereseceerde maligniteit van de tractus digestivus (inclusief lever-, galweg- en pancreastumoren) of tractus urogenitalis bij voorkeur met LMWH. Overweeg apixaban als alternatief.

Overweeg patiënten met een maligniteit en VTE met een indicatie voor langdurige behandeling met therapeutische antistolling, na de eerste zes maanden te behandelen met een gereduceerde dosis apixaban (2dd 2,5 mg), tenzij er contra-indicaties zijn voor een DOAC.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Uit de analyse van de literatuur blijkt dat initiële behandeling met directe orale anticoagulantia (DOACs) bij patiënten met een acute maligniteit geassocieerde veneuze trombo-embolie (VTE) waarschijnlijk leidt tot een klinisch relevant lager risico op recidief VTE (cruciale uitkomst), vergeleken met een initiële behandeling met laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH). Er is mogelijk geen klinisch relevant verschil in majeure bloedingen (cruciale uitkomst) tussen een behandeling met DOAC of een behandeling met LMWH. Voor mortaliteit (cruciale uitkomst) geldt dat er ook geen klinisch relevant verschil is tussen de twee behandelingen. Initiële behandeling met DOACs leidt waarschijnlijk tot een relevant hoger risico op klinisch relevante niet-majeure bloedingen (belangrijke uitkomst), vergeleken met een LMWH-behandeling. Voor de belangrijke uitkomst *net clinical benefit* geldt dat het bewijs te onzeker is om een uitspraak te kunnen doen over het effect van behandeling met DOACs vergeleken met LMWH gezien alleen 1 studie dit heeft onderzocht.

Hoewel in de meta-analyse het risico op majeure bloedingen niet klinisch relevant verschilde tussen behandeling met DOAC en LMWH bij acute maligniteit geassocieerde VTE, zijn er wel signalen uit de individuele studies dat sommige DOAC meer majeure bloedingen geven in specifieke situaties. Met name patiënten met een (in-situ) tumor in de tractus digestivus of tractus urogenitalis bleken in sommige studies vaker majeure bloedingen te krijgen. Om die reden werd bijvoorbeeld de eerste van die twee categorieën halverwege de SELECT-D studie niet meer geïnccludeerd in de studie (Young, 2018). De vorige versie van de module gaf dan ook het advies patiënten met een maligniteit van de tractus digestivus (inclusief lever- en pancreastumoren) en de tractus urogenitalis bij voorkeur met LMWH te behandelen. De studies die in deze update van de module extra zijn meegenomen, met name de Caravaggio studie waarin apixaban is gebruikt en patiënten met gastro-intestinale en urogenitale maligniteiten wel zijn meegenomen, suggereerden een

vergelijkbaar risico op majeure bloedingen bij behandeling met apixaban ten opzichte van LMWH. Hoewel de subgroep analyses te klein zijn om hier een harde uitspraak over te doen, beschouwt de richtlijncommissie apixaban als een redelijk alternatief voor LMWH in deze setting.

In de beschikbare studies over acute maligniteit geassocieerde VTE met DOAC en LMWH zijn sommige types patiënten (bijvoorbeeld met ernstige nierinsufficiëntie, trombocytopenie $<100 \times 10^9/l$) of soorten maligniteiten (intracerebrale tumoren, hematologische maligniteiten zoals acute leukemie of na stamceltransplantatie) niet goed vertegenwoordigd. Het is niet duidelijk in hoeverre de gevonden resultaten en aanbevelingen daarom ook van toepassing zijn voor deze patiëntengroepen en type maligniteiten.

Interacties tussen DOACs en chemotherapeutica of andere comedicaatie zijn maar in beperkte mate onderzocht. De opname en klaring van DOACs is afhankelijk van P-glycoproteïne en CYP450 enzymen, die allen kunnen worden geremd of versterkt door verschillende chemotherapeutica, immuuntherapie of andere medicatie zoals -azolen of anti-epileptica. Er zijn intrinsieke verschillen tussen de drie beschikbare DOACs, maar de klinische impact hiervan is niet bekend en niet vergeleken tussen de verschillende DOACs. De farmacologisch meest 'optimale' DOAC zou dus per patiënt, per soort maligniteit en per type chemotherapeuticum of co-medicatie kunnen verschillen. Het is van belang om samen met de patiënt af te wegen welke DOAC het meest passend is.

We hebben geen literatuur search gedaan naar de optimale duur van antistollingsbehandeling bij patiënten met een acute VTE en een actieve maligniteit. De beschreven adviezen zijn gebaseerd op de bestaande richtlijn Antitrombotisch beleid (2016), de ASH-guidelines voor behandeling van kanker-geassocieerde VTE (2021) en de behandelduur die is gehanteerd in de beoordeelde RCTs voor initiële behandeling van acute kanker-geassocieerde VTE. De duur van de antistollingsbehandeling bij patiënten met een acute VTE en een actieve maligniteit is tenminste zes maanden. Patiënten met een hoog bloedingsrisico dienen ten minste drie maanden behandeld te worden. Zolang er sprake is van actieve maligniteit dan wel chemotherapie of adjuvante behandeling kan worden overwogen om deze behandeling te verlengen.

Twee studies (EVE-trial en API-CAT-trial) hebben onderzocht of voor verlengde behandeling van kanker-geassocieerde VTE na zes maanden dosisreductie van apixaban (naar 2dd 2.5 mg) mogelijk is (McBane, 2025; Mahé, 2025). Deze studies lieten zien dat gereduceerde dosis apixaban non-inferieur was aan volledige dosering apixaban voor recidief VTE, maar wel resulteerde in een lager risico op de combinatie van ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen. Derhalve kan, na een initiële behandeling met LMWH of DOAC van tenminste zes maanden, worden overwogen om over te gaan op gereduceerde dosis apixaban (2dd 2.5 mg). Voor de andere DOACs is dit niet onderzocht.

Bij voortgezette behandeling is het aan te bevelen regelmatig, en in ieder geval jaarlijks, een individuele afweging te maken tussen het verlagen van het recidief tromboserisico en het bloedingsrisico tijdens behandeling met antistolling.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten. Het is relevant om te benoemen dat de bewijskracht varieerde van laag (majeure bloeding) tot redelijk (recidief VTE) en hoog (mortaliteit).

Er is afgewaardeerd vanwege (zeer) ernstige:

- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens/beide grenzen van klinische relevantie overschrijdt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

De uitkomst van de kankerbehandeling (bijvoorbeeld progressievrije overleving en mortaliteit) en kwaliteit van leven zijn voor de meeste patiënten met kanker doorgaans het belangrijkste. De keus DOAC of LMWH lijkt geen invloed te hebben op overleving. Wel lijken DOACs geassocieerd met een lager risico op recidief trombo-embolie, maar met meer niet-majeure klinische relevante bloedingen, met grofweg dezelfde 'number needed to treat/harm'. Hoewel maar 1 studie onderzoek heeft gedaan naar 'net clinical benefit', lijken de voordelen en nadelen van DOACs ten opzichte van LMWH tegen elkaar op te wegen voor behandeling van acute maligniteit geassocieerde VTE. Er is weinig onderzoek gedaan naar het effect van subcutane injecties versus orale medicatie op de kwaliteit van leven, maar de weinig beschikbare literatuur suggereert dat patiënten een voorkeur zullen hebben voor orale medicatie (Hutchinson, 2019). In de CANVAS-studie waren er geen relevante verschillen in patiënt-gerapporteerde kwaliteit van leven of beleving van de antistollingsbehandeling tussen patiënten behandeld met een DOAC of LMWH; wel was de therapie adherentie beter in patiënten die een DOAC kregen (Schrug, 2023).

Kostenaspecten

De interventie levert minder kosten op ten opzichte van de controle behandeling vanwege de lagere kosten van (generieke) DOACs ten opzichte van LMWH. Dit zou de keuze voor DOACs kunnen laten doorslaan in positieve wijze.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een toename van gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

Zowel DOACs als LMWH zijn aanvaardbaar voor alle betrokkenen.

Duurzaamheid

LMWH zijn minder duurzaam vanwege het restmateriaal (injectiespuit).

Haalbaarheid

Behandeling met zowel DOAC als LMWH is haalbaar. Het kunnen slikken van orale medicatie is een voorwaarde voor DOACs, terwijl het (zelfstandig) kunnen toedienen van subcutane injecties een voorwaarde is voor LMWH.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Een behandeling met DOACs vs LMWH leidt niet tot een klinisch relevant verschil in mortaliteit. Daarnaast leidt een behandeling met een DOAC mogelijk tot minder recidief VTE, maar zonder verschil in majeure bloedingen t.o.v. behandeling met LMWH. Wel werden er meer klinisch relevante niet-majeure bloedingen gezien in de patiënten die een DOAC kregen. Om deze reden ziet de werkgroep ruimte om patiënten met een maligniteit geassocieerde acute VTE te behandelen met een DOAC of LMWH.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor Doen.

Onderbouwing

Achtergrond

In patients with cancer and acute venous thromboembolism (VTE), low-molecular-weight heparin (LMWH) at therapeutic doses was long considered the preferred treatment. This recommendation was based on several randomized trials comparing LMWH with vitamin K antagonists (VKAs), which demonstrated superior efficacy of LMWH in preventing recurrent VTE (Kahale, 2018). Over the past two decades, direct oral anticoagulants (DOACs) were introduced. Phase 3 trials comparing DOACs with VKAs in patients with acute VTE showed similar risks of recurrent VTE and bleeding, with a potential advantage of DOACs in reducing intracranial hemorrhage (van der Hulle, 2014; Posch, 2015; van Es, 2014). However, these studies included few patients with active cancer. Subsequently, several subsequent phase 3 trials have been conducted to evaluate the efficacy and safety of DOACs compared with LMWH specifically in patients with active cancer and acute VTE.

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings

Initial anticoagulant treatment in patients with acute cancer-associated venous thromboembolism (VTE)

Population: Adults with active cancer and objectively confirmed acute deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE)

Intervention: Direct oral anticoagulant (DOAC) – Rivaroxaban, edoxaban, apixaban

Comparator: Low-molecular-weight heparin (LMWH) – Dalteparin

Duration of treatment	Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
3-6 months			LMWH	DOAC		

Recurrent VTE (critical)	RR 0.66 (95%CI 0.50 to 0.87)	8 per 100	6 per 100	⊕⊕⊕○ Moderate ¹	Initial treatment with DOAC likely reduces the risk of a recurrent VTE when compared with LMWH in patients with acute cancer-associated VTE.
Major bleeding (critical)	RR 1.22 (95%CI 0.74 to 2.00)	4 per 100	5 per 100	⊕⊕○○ Low ²	Initial treatment with DOAC may result in little to no difference in major bleeding events when compared with LMWH in patients with acute cancer-associated VTE.
Mortality (critical)	RR 1.02 (95%CI 0.87 to 1.19)	29 per 100	29 per 100	⊕⊕⊕⊕ High	Initial treatment with DOAC results in little to no difference in mortality when compared with LMWH in patients with acute cancer-associated VTE.

	CRNMB (important)	RR 1.60 (95%CI 1.13 to 2.28)	7 per 100	12 per 100	⊕⊕⊕○ Moderate ¹	Initial treatment with DOAC likely increases the risk of a clinically relevant non-major bleeding when compared with LMWH in patients with acute cancer-associated VTE.
	Net clinical benefit (important)	HR 0.97 (95%CI 0.70 to 1.36)	14 per 100	13 per 100	⊕○○○ Very low ³	The evidence is very uncertain about the effect of initial treatment with DOAC on net clinical benefit when compared with LMWH in patients with acute cancer-associated VTE.
> 6 months			LMWH	DOAC		
	All outcomes	No trial could be included on the treatment duration longer than six months.				

HR: hazard ratio; RR: risk ratio; CRNMB: clinically relevant non-major bleeding.

¹ Downgraded because of imprecision (CI crosses one boundary of clinically important difference)

² Downgraded because of imprecision (CI crosses both boundaries of clinically important difference)

³ Downgraded because of risk of bias (industry sponsorship heavily involved in the trial) and imprecision (CI crosses both boundaries of clinically important difference)

Samenvatting literatuur

Description of studies

A total of six studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in Table 2. Of these studies, six investigated the initial treatment of cancer-associated VTE and none the long-term treatment of cancer-associated VTE (beyond the initial six months following diagnosis). In the trial of Raskob (2018), participants could continue the treatment beyond 6 months; however, this was up to the treating physician. The results on long-term treatment were therefore not included. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Young (2018) conducted the SELECT-D-trial, a multicenter, randomized, open label phase 3 pilot trial in the United Kingdom, comparing rivaroxaban with dalteparin in patients with active cancer and symptomatic or incidental PE, or symptomatic lower extremity proximal DVT. Patients were allocated to six months of rivaroxaban (15 mg twice daily for three weeks, then 20 mg once daily for a total of six months) or dalteparin (200 IU/kg daily during month one, then 150 IU/kg daily for months 2-6). The primary outcome was VTE recurrence over six months, and secondary safety outcomes were major bleeding and CRNMB. Exclusion criteria included high bleeding risk, platelet count $<75 \times 10^9/L$, creatinine clearance $<30 \text{ mL/min}$, or life expectancy <3 months. Due to the high incidence of major bleeding, patients with malignant tumors of the esophagus or gastroesophageal junction were excluded from enrollment as a precautionary measure from the midpoint of the trial onwards. The trial was extended for a follow-up of 12 months. However, in this continuation of the SELECT-D trial, participants were newly randomized to rivaroxaban or placebo which was not the comparison of interest. Therefore, the 12 months publication of the SELECT-D trial was excluded (Marshall, 2020; see also exclusion table).

Raskob (2018) conducted the Hokusai VTE Cancer trial, a multinational, randomized, open label, noninferiority phase 3 trial in patients with active cancer and newly diagnosed acute symptomatic or incidental VTE. Participants were randomized to receive either edoxaban (60 mg once daily after at least five days of initial LMWH), or subcutaneous dalteparin (200 IU/kg for one month followed by 150 IU/kg daily). Patients with severe renal dysfunction, high bleeding risk, or brain tumors were excluded. In both groups, treatment was continued for at least six months, with a possible extension up to 12 months. Primary outcome was a composite of recurrence VTE or major bleeding. Secondary outcomes were the individual components recurrent VTE and major bleeding, and all-cause mortality.

McBane (2020) conducted the ADAM VTE-trial, a multicenter, open label, randomized trial in the United States. Adult patients, 18 years or older, with histologically confirmed active cancer and acute newly diagnosed VTE (symptomatic or incidental PE, proximal or distal upper or lower extremity DVT, splanchnic or cerebral vein thrombosis) were enrolled. Patients were randomized to receive apixaban (10 mg twice daily for seven days followed by 5 mg twice daily) or subcutaneous dalteparin (200 IU/kg for 1 month, followed by 150 IU/kg daily) for a total of six months. Exclusion criteria included ECOG PS >2 , platelet count $<50 \times 10^9/L$, or high bleeding risk. The primary safety outcome was any episode of major bleeding, secondary outcomes were any VTE recurrence, and a composite of major bleeding plus CRNMB.

Agnelli (2020) conducted the CARAVAGGIO-trial, a multinational, randomized, open label, noninferiority trial. Adult patients with active cancer and objectively confirmed newly diagnosed symptomatic or incidental proximal lower-limb DVT or PE (symptomatic or incidental) were enrolled. Participants were randomized to receive apixaban (10 mg twice daily for seven days followed by 5 mg twice daily) or dalteparin (200 IU/kg for one month followed by 150 IU/kg daily), for six months. Patients with brain tumors, platelet count $<50 \times 10^9/L$, or high bleeding risk were excluded. Primary outcome was objectively confirmed recurrent VTE during the six-month trial period. The principal safety outcome was major bleeding.

Planquette (2022) conducted the CASTA-DIVA-trial, a multicenter, open-label, randomized controlled noninferiority trial performed in France. The study included adult patients with active cancer and objectively confirmed newly diagnosed VTE (symptomatic or incidental lower-limb DVT or inferior vena cava thrombosis,

or PE, or both). Patients were randomized to receive rivaroxaban (15 mg twice daily for three weeks followed by 20 mg once daily) or dalteparin (200 IU/kg for one month then 150 IU/kg once daily) for a period of three months. Patients with ECOG performance status >2, significant thrombocytopenia (<75 x10⁹/L), or severe renal insufficiency were excluded. The primary efficacy outcome was a composite of recurrent VTE and worsening of pulmonary vascular or venous obstruction at three months. Secondary outcomes included symptomatic recurrences of PE or DVT, major bleeding events, a composite of major and CRNMB events, and all-cause mortality. Recruitment was stopped prematurely after 158 patients had been randomized, due to a slower-than-anticipated recruitment rate.

Schrag (2023) performed the CANVAS-trial, a multicenter, open label, noninferiority randomized comparative effectiveness study conducted across 67 oncology practices in the United States. Adult patients with active cancer and a new diagnosis of VTE (including symptomatic or asymptomatic PE or DVT) were eligible. Patients were randomized to receive either a DOAC (rivaroxaban, apixaban, or edoxaban, per physician’s choice) or LMWH. There were minimal exclusion criteria to reflect real-world practice. Outcomes were recurrence of nonfatal VTE, major bleeding, CRNMB, minor bleeding, mortality at six months, and health-related quality of life and participants’ perceptions of the burdens or benefits of anticoagulant treatment.

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Follow-up for primary outcome	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*

Young, 2018 (SELECT-D)	N=406 Intervention: 203 Median age: 67 (22-87) years Male sex: 116 (57%) Metastatic disease: 58% Control: 203 Median age: 67 (34-87) years Male sex: 98 (48%) Metastatic disease: 58%	Rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily) vs. Dalteparin (200 IU/kg once daily for 1 month followed by 150 IU/kg once daily)	6 months	Primary: Recurrent VTE Secondary: Major bleeding and CRNMB	Pilot trial; open-label; industry-funded; Inclusion of esophagus or gastroesophageal junction tumors was stopped halfway due to high bleeding incidences	Some concerns (all outcomes)

Raskob, 2018 (Hokusai VTE Cancer)	N=1050 (analyzed = 1046) Intervention: 522 Mean age: 64.3 (11.) Male sex: 277 (53.1%) Metastatic disease: 52.5% Control: 524 Mean age: 63.7 (11.7) Male sex: 263 (50.2%) Metastatic disease: 53.4%	Edoxaban (60 mg once daily after at least 5 days LMWH) vs. Dalteparin (200 IU/kg once daily for 1 month followed by 150 IU/kg once daily)	12 months	Primary: Composite of recurrent VTE or major bleeding Secondary: Recurrent VTE CRNMB Major or CRNMB Mortality Event-free survival	Open-label; industry-funded	High risk of bias (all outcomes)

McBane, 2020 (ADAM VTE)	N=300 (treated = 187) Intervention: 145 Mean age: 64.4 (11.3) years Male sex: 72 (48%) Metastatic disease: 65.3% Control: 142 Mean age: 64 (10.8) years Male sex: 73 (48.7%) Metastatic disease: 66%	Apixaban (10 mg twice daily for 7 days followed by 5 mg twice daily) vs. Dalteparin (200 IU/kg once daily for 1 month followed by 150 IU/kg once daily)	6 months	Primary: Major bleeding Secondary: Recurrent VTE or arterial thromboembolism CRNMB Major plus CRNMB Mortality	Open-label; small trial; industry-funded	Low risk of bias (all outcomes)

Agnelli, 2020 (CARAVAGGIO)	N=1155 Intervention: 576 Mean age: 67.2 (11.3) years Male sex: 292 (50.7%) Metastatic disease: 67.5% Control: 579 Mean age: 67.2 (10.9) years Male sex: 276 (47.7%) Metastatic disease: 68.4%	Apixaban (10 mg twice daily for 7 days followed by 5 mg twice daily) vs. Dalteparin (200 IU/kg once daily for 1 month followed by 150 IU/kg once daily)	6 months	Primary: Recurrent VTE Principal safety: Major bleeding Secondary: Recurrent VTE or major bleeding CRNMB Major bleeding or CRNMB Mortality Event-free survival	Open-label; noninferiority trial; partially industry-funded	Low risk of bias (all outcomes)

Planquette, 2022 (CASTA-DIVA)	N=158 Intervention: 74 Mean age: 68.6 (62.9-77.8) years Male sex: 37 (50%) Metastatic disease: 76.8% Control: 84 Mean age: 70.7 (62.7-78.7) years Male sex: 40 (47.6%) Metastatic disease: 75.6%	Rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks followed by 20 mg once daily) vs. Dalteparin (200 IU/kg once daily for 1 month followed by 150 IU/kg once daily)	3 months	Primary: Recurrent VTE Secondary: Major bleeding CRNMB Composite of major bleeding or CRNMB Mortality Symptomatic recurrent PE or DVT	Noninferiority criteria not met due to small sample	Low risk of bias (all outcomes)

Schrag, 2023 (CANVAS)	N=671 Intervention: 335 Median age: 64 (56-70) years Male sex: 149 (45%) Metastatic disease: 70% Control: 336 Median age: 62 (54-68) years Male sex: 111 (36%) Metastatic disease: 68%	DOAC (rivaroxaban (N=122; 37.0%), apixaban (N=193; 58.5%), dabigatran (N=9; 2.7%) or edoxaban (N=6; 1.8%), per physician's choice) vs. LMWH (enoxaparin (N=277; 89.9%), fondaparinux (N=23; 7.5%), or dalteparin (N=8; 2.6%))	6 months	Primary: Recurrent nonfatal VTE Secondary: Bleeding: Major bleeding, CRNMB, or minor bleeding Mortality	Open-label; noninferiority trial; partially third party-funded	Low risk of bias (all outcomes)

**For further details, see risk of bias table in the appendix*

Results

The effect estimates were differently reported across studies; some studies reported a hazard ratio, others only the event numbers. In order to use all the available information, risk ratios (RR) were calculated based on the numbers provided in the studies.

Treatment duration 3-6 months

Recurrent VTE (critical)

Six studies (Young, 2018; Raskob, 2018; McBane, 2020; Agnelli, 2020; Planquette, 2022; Schrag, 2023) reported on the incidence of recurrent venous thromboembolism (VTE) in patients with active cancer receiving direct oral anticoagulants (DOACs) compared with low-molecular-weight heparin (LMWH) for initial treatment of acute VTE. The studies evaluated rivaroxaban, edoxaban, apixaban, or various DOACs per physician's discretion.

The results were estimated with RRs. The number of events and number of randomized participants was used to calculate the RRs. The pooled analysis showed that the risk of a recurrent VTE decreased (clinically relevant) with the use of a DOAC compared with LMWH (RR 0.66; 95%CI 0.50 to 0.87; Figure 1).

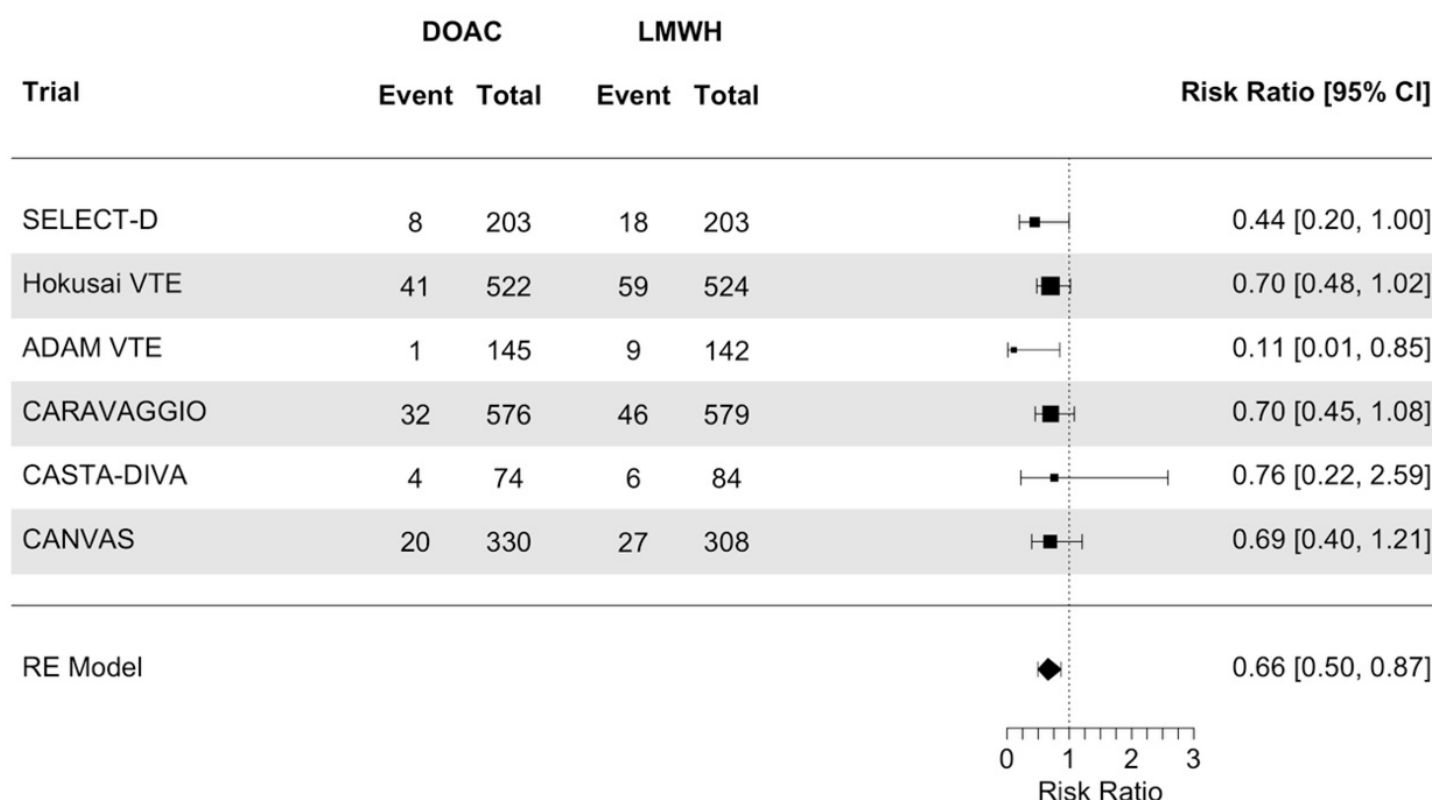


Figure 1. Meta-analysis on the effect of initial treatment of acute VTE in patients with active cancer with DOAC compared to treatment with LMWH, on the outcome recurrent VTE

DOAC: direct oral anticoagulants, LMWH: low molecular weight heparin

Major bleeding (critical)

Six studies (Young, 2018; Raskob, 2018; McBane, 2020; Agnelli, 2020; Planquette, 2022; Schrag, 2023) reported on the incidence of major bleeding in patients with active cancer receiving DOACs compared with LMWH for initial treatment of acute VTE. One study (McBane, 2020; ADAM-VTE trial) reported no major bleeding events in DOAC-group and two events in the LMWH-group. No effect estimate was calculated for this study.

The results were estimated with RRs. The number of events and number of randomized participants was used to calculate the RRs. The pooled analysis showed that the risk of a major bleeding was similar (no clinically relevant difference) with the use of a DOAC compared with LMWH (RR 1.22; 95%CI 0.74 to 2.00; Figure 2).

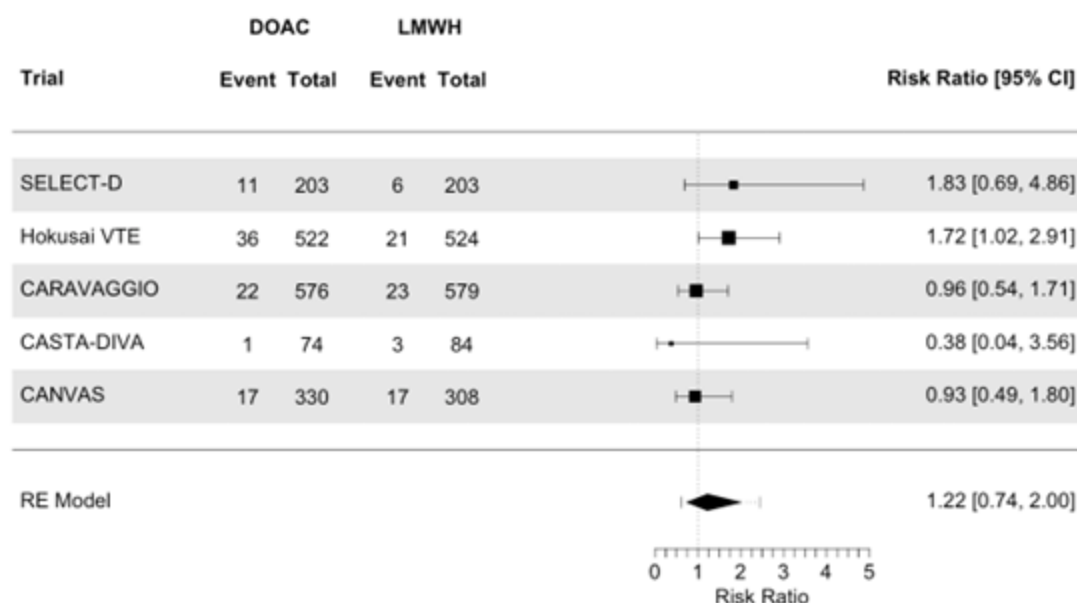


Figure 2. Meta-analysis on the effect of initial treatment of acute VTE in patients with active cancer with DOAC compared to treatment with LMWH, on the outcome major bleeding

DOAC: direct oral anticoagulants, LMWH: low molecular weight heparin

Mortality (critical)

Six studies (Young, 2018; Raskob, 2018; McBane, 2020; Agnelli, 2020; Planquette, 2022; Schrag, 2023) reported on the incidence of all-cause mortality in patients with active cancer receiving DOACs compared to LMWH for initial treatment of acute VTE.

The results were estimated with RRs. The number of events and number of randomized participants was used to calculate the RRs. The pooled analysis showed that the risk of mortality was similar (no clinically relevant difference) with the use of a DOAC compared with LMWH (RR 1.02; 95%CI 0.87 to 1.19, Figure 3).

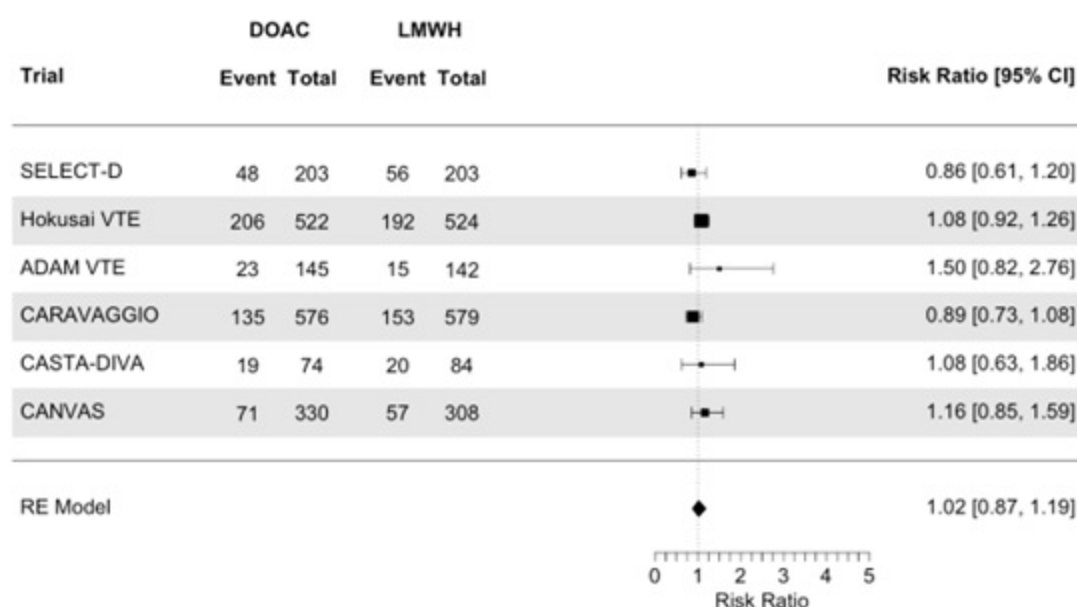


Figure 3. Meta-analysis on the effect of initial treatment of acute VTE in patients with active cancer with DOAC compared to treatment with LMWH, on the outcome mortality

DOAC: direct oral anticoagulants, LMWH: low molecular weight heparin

Clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) (important)

Six studies (Young, 2018; Raskob, 2018; McBane, 2020; Agnelli, 2020; Planquette, 2022; Schrag, 2023) reported on the incidence of clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) in patients with active cancer receiving DOACs compared with LMWH for initial treatment of acute VTE.

The results were estimated with RRs. The number of events and number of randomized participants was used to calculate the RRs. The pooled analysis showed that the risk of a CRNMB was increased (clinically relevant) with the use of a DOAC compared with LMWH (RR 1.60; 95%CI 1.13 to 2.28, Figure 4).

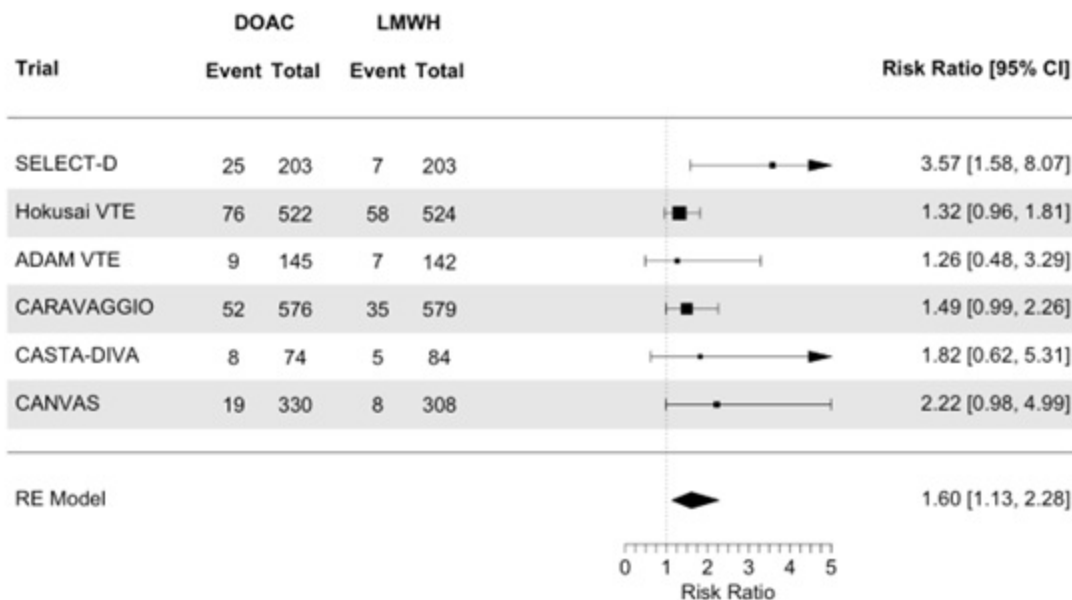


Figure 4. Meta-analysis on the effect of initial treatment of acute VTE in patients with active cancer with DOAC compared to treatment with LMWH, on the outcome clinically relevant non-major bleeding

DOAC: direct oral anticoagulants, LMWH: low molecular weight heparin

Net clinical benefit (important)

One study (Raskob, 2018) reported a net clinical benefit (a composite of recurrent VTE or major bleeding) in patients with active cancer receiving edoxaban compared with dalteparin for initial treatment of acute VTE. The reported HR was 0.97 (95%CI 0.70 to 1.36), which is not a clinically relevant difference.

Treatment duration > 6 months

No trial was included on the effect of treatment with DOACs beyond the initial six months, compared to LMWH-treatment in patients with acute cancer-associated VTE.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):

What is the efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) compared to low-molecular-weight heparin (LMWH) in patients with cancer-associated VTE (i.e., deep vein thrombosis (DVT) of the leg and/or pulmonary embolism (PE)), for (a) the initial treatment period (first 3–6 months), and (b) the long-term treatment period (beyond 6 months)?

Table 1. PICO

Patients	Adults with acute cancer-associated venous thromboembolism (VTE, i.e. DVT of the leg and/or PE)
Intervention	Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants (DOACs)
Control	Anticoagulant therapy with low-molecular-weight heparin (LMWH)
Outcomes	Mortality, recurrent VTE, major bleeding, net clinical benefit, clinically relevant non-major bleeding (CRNMB)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials
Planned analyses	Analyses will be separated by the duration of treatment (3-6 months versus > 6 months) If the pooled analysis shows indications of heterogeneity, a subgroup analysis by type of DOAC will be performed

Relevant outcome measures

The guideline panel considered mortality, recurrent VTE and major bleeding as **critical** outcome measures for decision making; and net clinical benefit and CRNMB as **important** outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The definition of active malignancy differs in the literature and between studies, but roughly was as follows:

- a diagnosis of (recurrent) cancer (excluding basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma of the skin) in the past 6 months;
- up to 6 months after the last anti-cancer treatment;
- the presence of a known chronic malignant condition (such as chronic myeloid/ lymphoid leukemia or multiple myeloma) or
- the presence of known metastatic disease, regardless of whether the patient is in a (terminal) palliative phase.

The guideline panel defined a relative risk of ≤ 0.80 or ≥ 1.25 as the threshold for a minimal clinically important difference across all outcome measures. These criteria were applied to both hazard ratios (HR) and odds ratios (OR).

Search and select (Methods)

In 2020 the module Treatment of cancer-associated thrombosis was updated. A systematic literature update was performed by a medical information specialist searching the following bibliographic databases on 23 April 2018 for systematic reviews and RCTs: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Web of Science, The

Cochrane Library en Academic Search Premier. Initially, 28 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 25 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and three studies were included: two RCTs (Raskob, 2018; Young, 2018) and one systematic literature review (Li, 2018). Dose-finding studies (phase 2 trials) and studies on primary prophylaxis of VTE in cancer patients were excluded. Since the review of Li (2018) only included the studies of Raskob (2018) and Young (2018) and some additional non-randomized studies, the literature analysis focused on the studies of Raskob (2018) and Young (2018).

In this 2024 update, a systematic literature update was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from January 2018 to 17 October 2024 for systematic reviews and RCTs. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 1232 records were imported for title/abstract screening. Initially, 27 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 23 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and four additional studies were included (McBane, 2020; Agnelli, 2020; Planquette, 2022 and Schrag, 2023). Dose-finding studies (phase 2 trials), comparisons between two doses of DOACs and studies on primary prophylaxis of VTE in cancer patients were excluded.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid: 01-05-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen AT, Lee AYY, Gallus AS, Johnson M, Porreca E, Bauersachs R. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103. PMID: 32320557.
- van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014 Sep 18;124(12):1968-75. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24963045.
- van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJ, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2014 Jul;12(7):1116-20. doi: 10.1111/jth.12605. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24819040.
- Hutchinson A, Rees S, Young A, Maraveyas A, Date K, Johnson MJ. Oral anticoagulation is preferable to injected, but only if it is safe and effective: An interview study of patient and carer experience of oral and injected anticoagulant therapy for cancer-associated thrombosis in the select-d trial. *Palliat Med*. 2019 May;33(5):510-517. doi: 10.1177/0269216318815377. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30488789; PMCID: PMC6506899.
- Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, Matar CF, Barba M, Yosuco VE, Terrenato I, Sperati F, Schünemann H, Akl EA. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 1;6(6):CD006468. doi: 10.1002/14651858.CD006468.pub6. PMID: 29856471; PMCID: PMC6389340.
- Mahé I, Carrier M, Mayeur D, Chidiac J, Vicaut E, Falvo N, Sanchez O, Grange C, Monreal M, López-Núñez JJ, Otero-Candelera R, Le Gal G, Yeo E, Righini M, Robert-Ebadi H, Huisman MV, Klok FA, Westerweel P, Agnelli G, Becattini C, Bamias A, Syrigos K, Szmit S, Torbicki A, Verhamme P, Maraveyas A, Cohen AT, Ay C, Chapelle C, Meyer G, Couturaud F, Mismetti P,

- Girard P, Bertolotti L, Laporte S; API-CAT Investigators. Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2025 Apr 10;392(14):1363-1373. doi: 10.1056/NEJMoa2416112. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40162636.
- McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Nahhas GJ, Ashrani AA, Tafur A, McCrae KR, Milhem M, Kolesar J, Wieben ED, Khorana AA. Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy-Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *J Thromb Haemost*. 2020 Nov;18(11):4115-4123. doi: 10.1111/jth.15002. PMID: 32686279.
- McBane RD 2nd, Loprinzi CL, Zemla T, Tafur A, Sanfilippo K, Liu JJ, Garcia DA, Heun J, Gundabolu K, Onitilo AA, Perepu U, Drescher MR, Henkin S, Houghton D, Ashrani A, Billett H, McCue SA, Lee MK, Le-Rademacher JG, Wysokinski WE; EVE trial investigators. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients. The EVE trial. *J Thromb Haemost*. 2024 Jun;22(6):1704-1714. doi: 10.1016/j.jtha.2024.03.011. Epub 2024 Mar 25. Erratum in: *J Thromb Haemost*. 2025 Feb;23(2):756. doi: 10.1016/j.jtha.2024.12.011. PMID: 38537780.
- Planquette B, Faille D, Doubine S, Canet E, Lemarié C, Doubovetzky M, Chatellier G, Sanchez O. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest*. 2022 Jun;161(6):1571-1580. doi: 10.1016/j.chest.2021.11.018. PMID: 34875463.
- Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015 Sep;136(3):582-9. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.011. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26210891; PMCID: PMC7311195.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Segers A, Shi M, Wang TF, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615-624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948. PMID: 29231094.
- Schrag D, Lin GA, Goldhaber SZ, Sanoff HK, Bhatia S, Hudis C, Meara E, Shah N, Rivest A, Trivedi A, Finkelstein DM. Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients with Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Aug 1;330(5):425-434. doi:10.1001/jama.2023.12515. PMID: 37523463.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2017-2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034. PMID: 29746227.

Behandeling intermediair-hoog risico longembolie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van patiënten met acute intermediair-hoog risico longembolie?

Aanbeveling

Behandel patiënten met een acute intermediair-hoog risico longembolie bij initiële presentatie alleen met anticoagulantia. Start bij voorkeur met LMWH vanwege later mogelijke aanvullende reperfusietherapie bij therapiefalen.

Overweeg bij hemodynamische verslechtering aanvullende reperfusietherapie. Bepaal op individuele basis de reperfusietherapie van voorkeur (systemische trombolyse, percutane katheter geleide interventies of chirurgische embolectomie).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor deze module is een literatuuranalyse gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van systemische trombolyse, percutane katheter-geleide interventies en chirurgische embolectomie in vergelijking met het initiëren van therapeutische antistolling bij patiënten met een acute intermediair-hoog risico longembolie. De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten (longembolie-gerelateerde mortaliteit, all-cause mortaliteit, hemodynamische verslechtering, bloedingscomplicaties en recidief longembolie) varieerde van hoog tot zeer laag. Voor de literatuuranalyse hebben we gekozen om naast RCT's ook cohortstudies te includeren. Bij het selecteren van de studies zijn we streng geweest door alleen studies mee te nemen die van voldoende grootte waren en correctie voor confounding hadden toegepast. Echter, de cohortstudies zijn allen registratiestudies met de nodige methodologische tekortkomingen. De bepaling van de interventie was bij de studies onzeker (gebaseerd op ICD-codes of declaraties zonder een check of dit klopte) en ook confounding by indication speelde een grote rol.

Ondanks dat een van de grootste RCT's, de PEITHO-trial (Meyer, 2014), aantoont dat systemische thrombolyse het risico op hemodynamische decompensatie verminderd in patiënten met intermediair-hoog risico longembolie (bewijskracht hoog), adviseert de werkgroep dit niet als standaardbehandeling. Dit omdat in deze zelfde studie een sterkverhoogd risico op ernstige bloedingen gezien werd, met name cerebrale bloedingen in de oudere populatie (>65 jaar).

Ook moet de conclusie en bewijskracht over mineure bloedingen in perspectief geplaatst worden. De bewijskracht en conclusie wordt vooral gedreven door de resultaten uit deze PEITHO-trial van Meyer en collegae (Meyer, 2014). Echter, een mineure bloeding heeft geen eenduidige definitie. Daarom is het lastig een generaliseerde conclusie te trekken gebaseerd op alle studies.

Er is geen geschikte relevante literatuur over chirurgische embolectomie en dit maakt dat de werkgroep geen uitspraak kan doen over de effectiviteit en veiligheid van een chirurgische embolectomie in deze patiëntengroep.

Vanwege deze onzekerheden in de literatuur adviseert de werkgroep om patiënten met een acute intermediair-hoog risico longembolie bij initiële presentatie te behandelen met alleen anticoagulantia.

Anticoagulantia

Aanvullende reperfusietherapie, te weten systemische trombolysen (volle en gereduceerde dosis), percutane katheter-geleide interventies en chirurgische embolectomie, moeten worden gereserveerd voor patiënten met een intermediair-hoog risico longembolie, die hemodynamische instabiliteit ontwikkelen. In de PEITHO-trial (Meyer, 2014) was de gemiddelde tijd tussen randomisatie en overlijden of hemodynamisch decompensatie $1,79 \pm 1,60$ dagen in de placebo (alleen heparine) arm. Daarom lijkt het redelijk om patiënten met een acute intermediair-hoog risico longembolie gedurende de eerste 2-3 dagen met LMWH te behandelen, en nadat een patiënt gestabiliseerd is, na deze initiële periode pas over te stappen op orale antistolling. Het is minder wenselijk om deze patiënten initieel met orale antistolling, zoals DOACs te behandelen, vanwege de verhoogde kans op escalatie van de therapie, waaronder systemische trombolysen, en daarmee potentiële bloedingscomplicaties. De werkgroep adviseert bij patiënten met een acute intermediair-hoog risico longembolie te starten met LMWH gezien de kans op hemodynamische verslechtering en mogelijke escalatie naar aanvullende reperfusietherapie.

Patiënten met een acute intermediair-hoog risico longembolie bij wie therapeutische antistolling wordt geïnitieerd, dienen gecontroleerd te worden op therapie succes dan wel therapie falen. In het geval van therapiefalen is er sprake van progressief rechterventrikelfalen, zich uitend in hemodynamische verslechtering of circulatoire collaps, of het persisteren van rechterventrikeldysfunctie met bijbehorende kliniek onder adequate therapeutische antistolling. Er zijn geen eenduidige definities beschikbaar van therapie succes dan wel falen. De werkgroep sluit zich aan bij de volgende voorgestelde definities (Pruszczyk, 2022):

1. Therapiesucces: De initiële behandeling resulteert in de verbetering van de aanvankelijk gecompromitteerde hemodynamische status: een verlaging van de hartslag en ademhalingsfrequentie, verbetering van de systemische bloeddruk, zuurstofsaturatie en verbetering van de perifere perfusie. In dit scenario is geen escalatie van de therapie vereist.
2. Therapiefalen: Er is geen verbetering van de vitale parameters na 24-48 uur adequate therapeutische antistolling dan wel hemodynamische verslechtering en of circulatoire collaps. Als de patiënt na het starten van de behandeling met anticoagulantia hemodynamische instabiliteit ontwikkelt waarvoor vasopressie, reanimatie of ECMO (Extra Corporale Membraan Oxygenatie) noodzakelijk is, is er een duidelijke indicatie voor escalatie van therapie. Verslechtering bij aanvankelijk hemodynamisch stabiele PE-patiënten kan zich ook kenmerken door een progressieve tachycardie of ademhalingsfrequentie, daling van de systemische bloeddruk of zuurstofsaturatie, of door tekenen van orgaanhypoperfusie (afname van de urineproductie, stijging van het lactaat) gedurende ten minste 15 minuten, zonder te voldoen aan de officiële criteria van shock.

In het geval van therapiefalen dient reperfusietherapie in de vorm systemische trombolysen, percutane katheter-geleide interventies dan wel chirurgische embolectomie overwogen te worden.

In het geval van absolute of relatieve contra-indicaties voor therapeutische antistolling of systemische trombolysen kunnen katheter-geleide interventies dan wel chirurgische embolectomie overwogen worden. De

therapeutische interventie van voorkeur, de te verwachten winst en risico's, dienen per patiënt op individuele basis afgewogen te worden. Indien in het ziekenhuis een multidisciplinair EXPERT-PE-team aanwezig is, lijkt het rationeel om deze beslissing te nemen binnen dit team (Huisman, 2017).

Monitoring

Internationale richtlijnen (Konstantinides, 2020) adviseren dat patiënten met acute intermediair-hoog risico longembolieën gedurende de eerste uren tot dagen gemonitord moeten worden gezien het risico op vroege hemodynamische decompensatie. Er worden geen uitspraken gedaan over de duur van monitoring, wat deze monitoring inhoudt (welke parameters vervolgt moeten worden) en waar deze idealiter plaatsvindt. De werkgroep heeft in het kader van een SSC Subcommittee Project/Collaborative Project, genaamd Standardized risk stratification of acute pulmonary embolism, een literatuur search verricht (zie bijlage bij deze module (onder Zoekstrategie)) en geen geschikte literatuur geïdentificeerd om hierover een aanbeveling te kunnen doen. De werkgroep kan daarom geen aanbevelingen doen over de soort en duur van monitoring van patiënten met acute intermediair-hoog risico longembolieën. Onderzoek in de toekomst zal mogelijk meer inzicht geven in een betere identificatie van patiënten met een hoge kans op hemodynamische decompensatie en mortaliteit en wat dit betekent voor monitoring.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers).

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door in de literatuur search kwaliteit van leven en PROMS mee te nemen. Er waren echter geen studies beschikbaar die deze uitkomstmaten hadden gerapporteerd.

Het patiëntenperspectief bij de behandeling van intermediair-hoog risico acute longembolie met reguliere antistolling en de keuze tussen wel of geen aanvullende reperfusietherapie indien zich een verslechtering voordoet is belangrijk. Antistolling kan voor sommige patiënten een minder invasieve en minder riskante behandelingsoptie zijn met mogelijk minder bijwerkingen. Aan de andere kant is systemische trombolysie snel en effectief bij een acuut potentieel levensgevaarlijke situatie, maar brengt het ook potentiële bloedingsrisico's met zich mee.

Het patiëntenperspectief kan variëren afhankelijk van verschillende factoren zoals de ernst van de symptomen, reeds bestaande andere gezondheidsproblemen en pre-existent functioneren, risico's en bijwerkingen van de behandeling, en persoonlijke voorkeuren. Het is belangrijk om dit met de patiënt te bespreken en samen tot een passende behandeling te komen. Dit houdt ook in om samen met de patiënt een duidelijk gewogen keuze te maken in de behandeling gaat zijn, mocht er na starten van reguliere antistolling verslechtering optreden en aanvullende reperfusietherapie noodzakelijk geacht worden. Uiteraard kan in samenspraak altijd worden afgezien van behandeling met reguliere antistolling of van escalatie met reperfusietherapie, afhankelijk van bovengenoemde factoren en voorkeuren.

Kosten (middelenbeslag)

Het gebruik van anticoagulantia, zoals beschreven in deze module, brengt geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten. De kosten voor aanvullende reperfusietherapie zijn hoger vanwege de prijs van de trombolysie medicatie en materiaalkosten van de katheters. Perlroth (2007) heeft een analyse verricht

waaruit blijkt dat trombolyse kosteneffectief kan zijn voor een selecte subgroep hemodynamisch stabiele patiënten met een intermediair hoog risico longembolie, waarbij het risico van overlijden hoog is.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De aanbevelingen zullen de huidige klinische praktijk zodanig weinig veranderen dat er geen problemen voorzien zijn in aanvaardbaarheid, haalbaarheid en er geen separaat implementatieplan is ontwikkeld. Het initiëren van aanvullende reperfusetherapie zal mogelijk meer en langdurige opnamecapaciteit van de ziekenhuizen vragen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De werkgroep is van mening dat momenteel patiënten met acute intermediair-hoog risico longembolie alleen behandeld dienen te worden met therapeutische antistolling. Huidige studies leveren onvoldoende bewijskracht om systemische thrombolyse, percutane katheter-geleide interventies en chirurgische embolectomie aan te kunnen bevelen in deze patiëntengroep. Studies tonen geen eenduidige verlaging van de longembolie gerelateerde mortaliteit, terwijl het effect op de bloedingscomplicaties onzeker is. Op basis van de huidige beschikbare literatuur kan de werkgroep geen uitspraak doen over het effect van systemische trombolyse en percutane katheter-geleide interventies op recidief longembolieën, kwaliteit van leven en het voorkomen van CTEPH/CTEPD zonder PH op de langere termijn. In de afweging van de aanbeveling zijn ook belasting van de ziekenhuiscapaciteit en kosten meegenomen.

Onderbouwing

Achtergrond

Acute intermediate-high risk pulmonary embolism compasses patients with acute PE who are hemodynamically stable but have a high early mortality risk. Early mortality of patients with acute intermediate-high risk pulmonary embolism (PE) is around 3%. Despite hemodynamic stability at the time of presentation, the risk of hemodynamic decompensation is around 4% in the first 48 hours after diagnosis (Meyer, 2014). According to the ESC-guidelines (Konstantinides, 2020), the first choice of treatment is initiation of anticoagulants and not rescue reperfusion therapy, i.e. systemic thrombolysis, percutaneous catheter-guided intervention (encompassing local thrombolysis, and/or fragmentation, and/or thrombus aspiration), or surgical embolectomy.

This patiënt group with acute intermediate-high risk PE is identified following the risk-adjusted management strategy of the ESC guidelines (Konstantinides, 2020). Risk stratification of patients with acute PE is recommended for determining the appropriate therapeutic management approach and begins upon suspicion of the disease and initiation of the diagnostic workup. This prognostic risk score combines clinical, imaging, and laboratory parameters to permit a (semi)quantitative assessment of early PE-related risk of death.

However the implications of this risk score for patient management in the acute setting in some domains is not always clear because of gaps in evidence. Also the severity of symptoms at time of clinical presentation in, the high early mortality rates, and uncertainties regarding long-term outcomes (including quality of life, post-pulmonary embolism syndrome, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension), leads to

variation in therapeutic management and sometimes the use of rescue reperfusion therapy. In daily clinical practice, this also leads to variation in how long and in what way these patients are monitored during admission in the hospital. Sometimes patients are admitted to a regular nursing ward and in other hospitals to an medium care or intensive care unit, with consequences for hospital capacity and costs. This latter subject is not the primary focus of this module.

Conclusies / Summary of Findings

PE-related mortality

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of CDT or ST on PE-related mortality when compared with AC in patients with acute intermediate-high risk PE. <i>Source: Kroupa, 2022; Sadeghipour, 2022; Zhang, 2018; Kucher, 2014; Fasullo, 2011</i>

All-cause mortality

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of CDT or ST on all-cause mortality when compared with AC in patients with acute intermediate-high risk PE. <i>Source: Kroupa, 2022; Sadeghipour, 2022; Kucher, 2014; Zhang, 2018; Meyer, 2014; Sharifi, 2012; Fasullo, 2011; Konstantinides, 2002; Krishnan, 2022; Hobohm, 2021; Lin, 2021; Stein, 2020; Arora, 2017; Patel, 2015</i>

Hemodynamic deterioration

Very low GRADE	<i>CDT + AC vs AC</i> The evidence is very uncertain about the effect of CDT + AC on hemodynamic deterioration when compared with AC in patients with acute intermediate-high risk PE. <i>Source: Sadeghipour, 2022</i>
High GRADE	<i>ST + AC vs AC</i> ST + AC reduces the risk of hemodynamic deterioration when compared with AC in patient with acute intermediate-high risk PE. <i>Source: Meyer, 2014</i>

Bleeding complications

Very low GRADE	<i>Major bleeding events</i> The evidence is very uncertain about the effect of CDT or ST on major bleedings when compared with AC in patients with acute intermediate-high risk PE. <i>Source: Kroupa, 2022; Sadeghipour, 2022; Lin, 2021; Kucher, 2014; Meyer, 2014; Sharifi, 2012; Fasullo, 2011; Konstantinides, 2002</i>
Very low GRADE	<i>Minor bleeding events</i> <i>CDT + AC vs AC</i> The evidence is very uncertain about the effect of CDT + AC on minor bleeding events when compared with AC in patients with acute intermediate-high risk PE. <i>Source: Kroupa, 2022; Sadeghipour, 2022; Kucher, 2014</i>
High GRADE	<i>ST + AC vs AC</i> ST + AC increases the risk of minor bleeding events when compared with AC in patient with acute intermediate-high risk PE. <i>Source: Zhang, 2018; Meyer, 2014; Sharifi, 2012; Fasullo, 2011</i>

Recurrence of pulmonary embolism

Very low GRADE	<i>ST + AC vs AC</i> The evidence is very uncertain about the effect of ST + AC on recurrence of pulmonary embolism when compared with AC in patients with acute intermediate-high risk PE. <i>Source: Zhang, 2018; Meyer, 2014; Sharifi, 2012; Konstantinides, 2002</i> <i>CDT + AC vs ST + AC</i> The evidence is very uncertain about the effect of CDT + AC on recurrence of pulmonary embolism when compared with ST + AC in patients with acute intermediate-high risk PE. <i>Source: Lin, 2021</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Planer and colleagues (Planer, 2023) undertook a systematic review into therapeutic options for patients with intermediate or high-risk PE. Anticoagulation, ST, and CDT were considered as treatment options. The authors searched multiple databases from inception to 18 October 2022. RCTs, cohort studies, and case-control studies were included if patients presented with intermediate or high-risk PE and a comparison between the stated treatment options was made.

Of the total of 44 studies included by Planer (Planer, 2023), a total of 8 RCTs and 7 cohort studies were included in our literature analysis (Table 2). The majority of studies were excluded because of a publication date before 2000 or a sample size smaller than 500 for cohort studies. An overview of the characteristics of

the included studies is given in Table 2. Study populations of these studies contains at least partially acute intermediate high-risk PE patients. Although not explicitly stated in some cohort studies, it is assumed that CDT or ST is always followed by the initiation of AC.

Table 2: Overview of included studies from Planer (2023)

Author, year	N ^a	Intervention	Comparator	Follow-up
<i>RCT</i>				
Kroupa, 2022	23	CDT + AC	AC	30 days
Sadeghipour, 2022	94	CDT + AC	AC	3 months
Zhang, 2018 ^b	66	ST (low dose) + AC	AC	3 months after discharge
Kucher, 2014	59	CDT (USAT) + AC	AC (UFH)	3 months after discharge
Meyer, 2014	1005	ST + AC	AC	30 days
Sharifi, 2013 ^b	121	ST (low dose) + AC	AC	28 months
Fasullo, 2011	72	ST + AC	AC	6 months
Konstantinides, 2002	256	ST + AC	AC (UFH)	30 days ^c
<i>Cohort study^d</i>				
Krishnan, 2022	13.325	CDT + AC	ST + AC or AC	Unclear
Hobohm, 2021	> 40000	CDT + AC	ST + AC or AC	Unclear
Lin, 2021	1303	CDT + AC	ST	> 3 years
Stein, 2020	6340	CDT + AC	AC	Unclear
Arora, 2017	3384	CDT + AC	ST + AC	Unclear
Patel, 2015	Unmatched: 1521	CDT + AC	ST + AC	Unclear

AC, anticoagulation; CDT, catheter-directed thrombolysis; ST, systemic thrombolysis; USAT, Ultrasound-accelerated thrombolysis; UFH, unfractionated heparine

a. Total number of included patients; for cohort studies, the number of matched participant if applicable.

b. These studies used a low-dose ST. The meta-analyses showed no inconsistency potentially caused by low-dose ST. Therefore, no separate analyse on dosage was performed.

c. Not reported but deduced from figure in paper.

d. In this studies ICD codes were used to determine use of CDT; frequently groups with ultrasound assistance and without were analyzed together.

Results

PE-related mortality

Only the RCTs reported data on PE-related mortality. The result of the meta-analysis is shown in Figure 3.

CDT + AC versus AC

Three RCTs compared CDT + AC with AC. Two RCTs reported no deaths due to PE. The one remaining RCT saw no deaths due to PE in the intervention group and two deaths in the control group. Because of the low number of deaths, no conclusion could be drawn.

ST + AC versus AC

Two RCTs compared ST + AC versus AC. The RCTs saw no deaths due to PE in the intervention group. The total of seven deaths due to PE were all in the group which received only anticoagulation. The low number of events results in effect estimate with very broad confidence intervals. It is therefore difficult to conclude anything of the interventions on the outcome PE-related mortality.

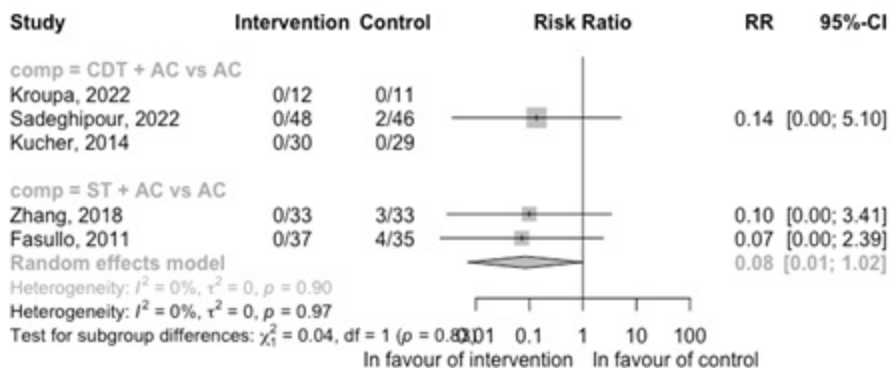


Figure 3: Meta-analysis of RCTs for the outcome PE mortality

ST, systemic thrombolysis; CDT, catheter-directed thrombolysis; AC, anticoagulation

All-cause mortality

The results of the meta-analysis per comparisons for the outcome all-cause mortality is shown in Figure 4 for the RCTs and in Figure 5 for cohort studies.

CDT + AC versus (ST +) AC

Three RCTs compared CDT + AC with AC (Figure 4). One RCT reported no death. The remaining RCTs saw no deaths in the intervention group and four deaths in the control group. Because of the low number of deaths, no conclusion could be drawn.

Three cohort studies, comparing CDT + AC with AC, reported a reduced risk of mortality (RR 0.51 95%CI 0.40 to 0.63) (Figure 5). A similar reduced risk was observed for the comparison with ST + AC (RR 0.46 95%CI 0.38 to 0.56). Included cohort studies were registry-based studies with problems with the intervention assessment and confounding by indication resulting in a high risk of bias. Therefore, no conclusion could be drawn regarding the outcome all-cause mortality.

ST + AC versus AC

Four RCTs compared ST + AC versus AC (Figure 4). There is an indication that the risk of death is reduced with ST + AC versus AC (RR 0.67 95%CI 0.31 to 1.45). However, the confidence interval is broad.

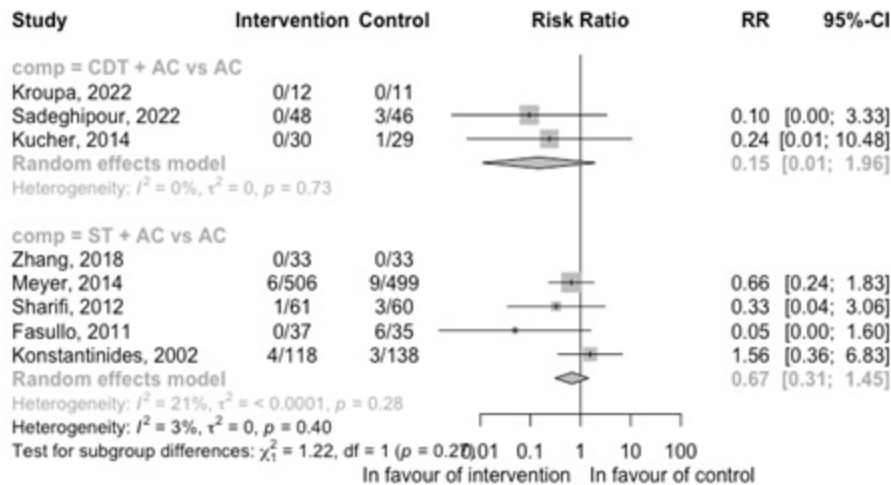


Figure 4: Meta-analysis of RCTs for the outcome all-cause mortality
 ST, systemic thrombolysis; CDT, catheter-directed thrombolysis; AC, anticoagulation

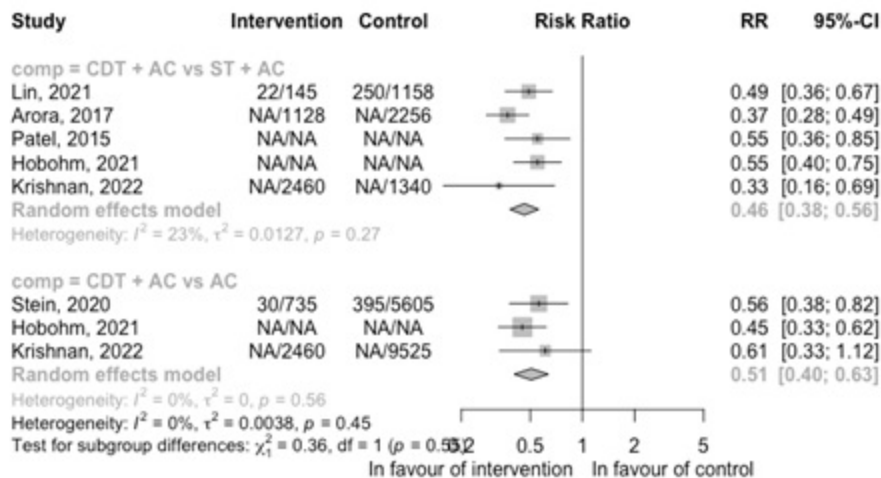


Figure 5: Meta-analysis of cohort studies for the outcome all-cause mortality
 ST, systemic thrombolysis; CDT, catheter-directed thrombolysis; AC, anticoagulation; NA, not reported in the original article.

Hemodynamic deterioration

CDT + AC versus AC

Three RCTs reported on the outcome hemodynamic deterioration (Figure 6). Only one RCT reported one hemodynamic instability despite treatment with vasopressor agent (Sadeghipour, 2022). Because of the low number of events, no conclusion could be drawn.

ST + AC versus AC

One RCT reported events of hemodynamic decompensation (Meyer, 2014; Figure 6) comparing ST + AC with AC. A reduced risk of hemodynamic deterioration is observed with ST + AC versus AC (RR 0.32 95%CI 0.14 to 0.69).

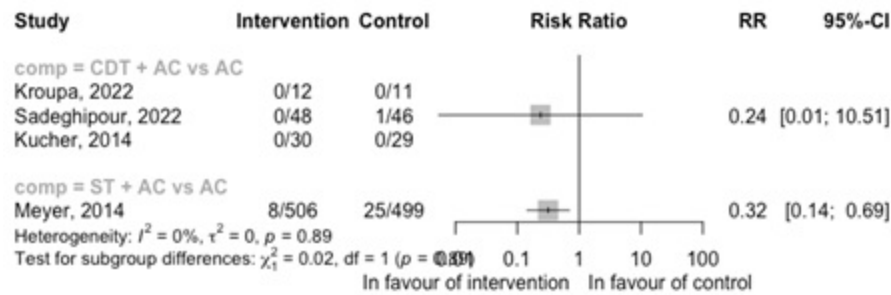


Figure 6: Meta-analysis of RCTs for the outcome hemodynamic deterioration
 ST, systemic thrombolysis; CDT, catheter-directed thrombolysis; AC, anticoagulation

Bleeding complications

Major bleeding events

CDT + AC versus (ST +) AC

Three RCTs comparing CDT + AC with AC reported on the outcome major bleedings (Figure 7). Only one RCT reported one major bleeding event in the intervention group (Sadeghipour, 2022). Because of the low number of events, no conclusion could be drawn.

One cohort study compared CDT + AC with ST + AC (Figure 8). The risk of a major bleeding event was similar between the groups (RR 1.02 95%CI 0.75 to 1.38). The included cohort study was registry based with problems with the intervention assessment and confounding by indication resulting in a high risk of bias.

ST + AC versus AC

Four RCTs reported major bleeding events (Figure 7 & 8) comparing ST + AC with AC. The results from the RCTs are inconsistent. The largest RCT reported an increased risk; however, the other two RCTs with a low number of events ($n \leq 5$) indicated an increased risk or a reduced risk both with broad confidence intervals.

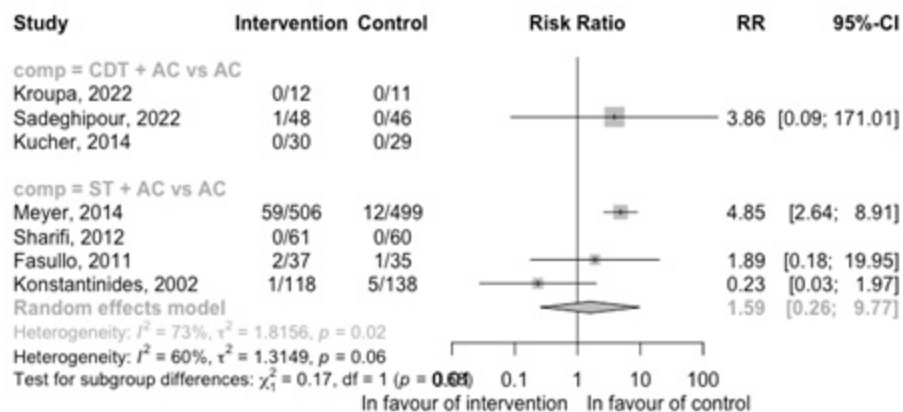


Figure 7: Meta-analysis of RCTs for the outcome major bleeding events
 ST, systemic thrombolysis; CDT, catheter-directed thrombolysis; AC, anticoagulation

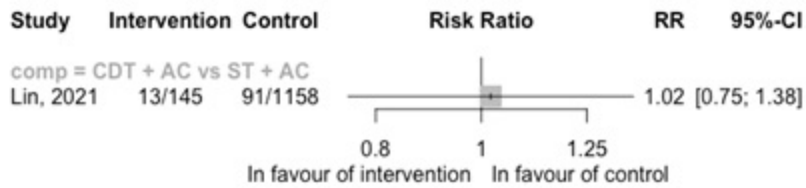


Figure 8: Meta-analysis of cohort studies for the outcome major bleeding events
ST, systemic thrombolysis; CDT, catheter-directed thrombolysis; AC, anticoagulation

Minor bleeding events

CDT + AC versus AC

Three RCTs reported on the outcome minor bleedings (Figure 9). The RCTs suggest a potential increased risk of minor bleeding events for CDT + AC (RR 1.73 95%CI 0.34 to 8.72); however, the number of events is low (in total $n \leq 10$).

ST + AC versus AC

Four RCTs reported events on minor bleeding events (Figure 9) comparing ST + AC with AC. A increased risk of minor bleeding events is observed with ST + AC versus AC (RR 3.66 95%CI 1.82 to 7.36).

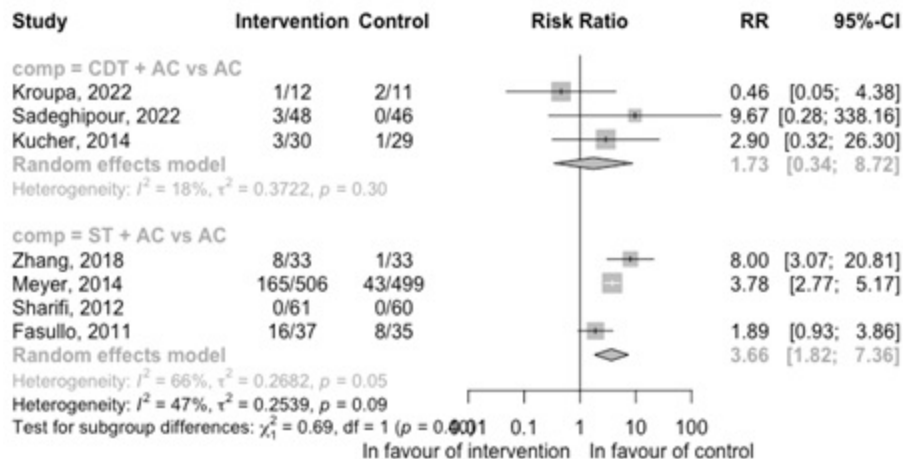


Figure 9: Meta-analysis of RCTs for the outcome minor bleeding events
ST, systemic thrombolysis; CDT, catheter-directed thrombolysis; AC, anticoagulation

Recurrence of pulmonary embolism

CDT + AC versus ST + AC

No RCTs reported the outcome of a recurrence. One cohort study reported on the comparison CDT + AC versus ST + AC (Figure 11). The risk of a recurrence is reduced with CDT + AC versus ST + AC (RR 0.84 95%CI 0.72 to 0.98). The cohort study was a registry-based study with problems with the intervention assessment and confounding by indication resulting in a high risk of bias.

ST + AC versus AC

Four RCTs comparing ST + AC with AC reported data on a recurrence of PE (Figure 10). There may be a reduced risk of a recurrence with ST + AC compared with AC (RR 0.51 95%CI 0.17 to 1.59); however, the confidence interval is broad suggesting potentially a decreased risk, no risk or increased risk.

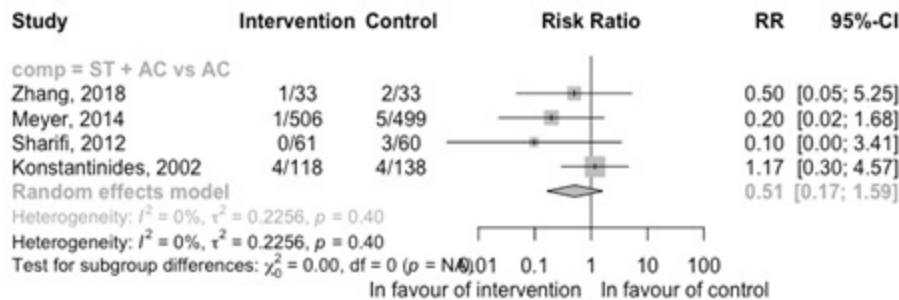


Figure 10 Meta-analysis of RCTs for the outcome recurrence of pulmonary embolism
 ST, systemic thrombolysis; CDT, catheter-directed thrombolysis; AC, anticoagulation

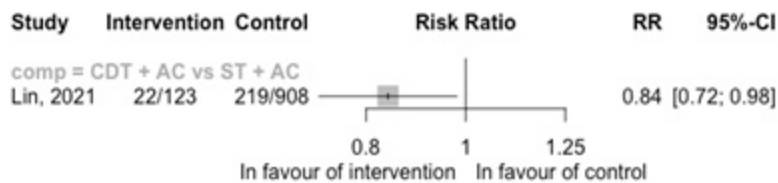


Figure 11: Meta-analysis of cohort studies for the outcome recurrence of pulmonary embolism
 ST, systemic thrombolysis; CDT, catheter-directed thrombolysis; AC, anticoagulation

Quality of life/PROMS

None of the included studies reported any results on quality of life or PROMS.

Chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension (CTEPH)/Chronic thrombo-embolic pulmonary disease (CTEPD) without pulmonary hypertension

None of the included studies reported any results on this outcome.

Level of evidence of the literature

PE-related mortality

The level of evidence starts at high as RCTs reported on this outcome. The level of evidence was downgraded by three levels to very low because of imprecision (very broad confidence interval).

All-cause mortality

The level of evidence is assessed separately for each study design. As the assessment of the level of evidence was the same per comparison, no distinction between the comparisons was made.

- RCTs: the level of evidence starts at high and was downgraded by three levels to very low because of imprecision (very broad confidence interval).
- Cohort studies: The level of evidence starts at low for observational studies for the domain intervention. Risk of bias assessment of the cohort studies showed issues with the intervention definition and confounding by indication. Therefore, we further downgraded from low to very low due to risk of bias.

Hemodynamic deterioration

The level of evidence starts at high as RCTs reported on this outcome.

- The level of evidence was downgraded by three levels for the comparison *CDT + AC versus AC*, because of imprecision (very broad confidence interval).
- The level of evidence was not downgraded for the comparison *ST + AC versus AC*. Although the number of events was low, the sample size ($N > 337$ per arm) was sufficient to detect an effect.

Bleeding complications

Major bleeding:

- Because of the low number of events, the level of evidence for the comparison *CDT + AC versus AC* was not assessed.
- The level of evidence starts at low as cohort studies reported for this outcome and the comparison *CDT + AC versus ST + AC*. Risk of bias assessment of the cohort studies showed issues with the intervention definition and confounding by indication. Therefore, we further downgraded from low to very low due to risk of bias.
- The level of evidence starts at high as RCTs reported for this outcome and comparison. The level of evidence was downgraded by three levels for the comparison *ST + AC versus AC*, because of imprecision (confidence interval crosses both boundaries of minimal important difference).

Minor bleeding:

The level of evidence starts at high as RCTs reported on this outcome.

- The level of evidence was downgraded by three levels for the comparison *CDT + AC versus AC*, because of imprecision (very broad confidence interval).
- The level of evidence was not downgraded for the comparison *ST + AC versus AC*. The sample size ($N > 98$ per arm) was sufficient to detect an effect.

Recurrence of pulmonary embolism

- The level of evidence starts at high as RCTs reported for this outcome and the comparison *ST + AC versus AC*. The level of evidence was downgraded by three levels, because of inconsistency (one level) and imprecision (confidence interval crosses both boundaries of minimal important difference).
- The level of evidence starts at low as cohort studies reported for this outcome and the comparison *CDT + AC versus ST + AC*. The level of evidence was downgraded by one level from low to very low, because of imprecision (confidence interval crosses one boundary of minimal important difference) and risk of bias (issues with the intervention definition and confounding by indication).

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the desirable and undesirable effects of systemic thrombolysis, percutaneous catheter-guided interventions, or surgical embolectomy in comparison with initiation of anticoagulation in patients with acute intermediate-high risk pulmonary embolism?

Table 1: PICO

Patients	Adult patients with acute intermediate-high risk pulmonary embolism <i>Defined by objectively demonstrated PE, right ventricular dysfunction on CTPA and/or echocardiogram, and increased troponin as defined by the ESC guidelines (Konstantinides, 2020)</i>
Intervention	Systemic thrombolysis (ST) Percutaneous catheter-guided intervention (CDI)* Surgical embolectomy (SE)
Control	Anticoagulation (any type)
Outcomes	• PE-related mortality • All-cause mortality • Hemodynamic deterioration • Bleeding complications • Recurrence of pulmonary embolism • Quality of life/PROMS • Chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension (CTEPH)/Chronic thrombo-embolic pulmonary disease (CTEPD) without pulmonary hypertension
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials and cohort studies (include at least 500 patients and adjusted for confounding (any type of analysis))

***CDI includes catheter-directed local thrombolysis with or without mechanical or ultrasound-assisted fragmentation or thrombus aspiration).**

Relevant outcome measures

The guideline development group considered PE-related mortality, all-cause mortality, hemodynamic deterioration, bleeding complications, and recurrence of pulmonary embolism as critical outcome measures for decision making; and quality of life/PROMS and chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension (CTEPH) or chronic thrombo-embolic pulmonary disease (CTEPD) without pulmonary hypertension as important outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not use one definition for the patient population listed above. In the literature, different terms are used which can indicate intermediate-high risk PE patients, e.g. moderate or submassive PE. In the broadest terms, the population from the selected studies included hemodynamically stable patients with acute PE and signs of right ventricle dysfunction, irrespective of the term used to describe the population.

The working group defined a risk difference (RD) of 3%* as a minimal clinically (patient) important difference.

**Based on the differences applied in the guidelines on thromboprophylaxis in patients with COVID-19. This working group derived the minimal clinically (patient) important differences from the ACCP (2012).*

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 5 July 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 520 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Original study published after 2000.
- Systematic review with a detailed search strategy and risk of bias assessment of the included studies.
- Randomized controlled trials.
- Cohort studies conform the PICO with at least 500 patients and adjustment for confounding (any type of analysis).

162 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 161 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

A systematic review and network meta-analysis by Planer (Planer, 2023) was included. This review included RCTs, observational cohort and case-control studies comparing catheter-directed thrombolysis (CDT) with or without mechanical or ultrasound-assisted fragmentation with other therapeutic options including anticoagulation and systemic thrombolysis (ST). Small cohort studies without adjustment for confounding were also included in this systematic review. Planer and colleagues excluded 8 observational studies based on high risk of bias. These selection criteria were different than the selection criteria for this PICO. Because the search strategy used by Planer (2023) was adequate, we decided to review the included and excluded observational studies. The final selection of the reviewed studies by Planer (2023) to answer this PICO, can be found in the table with reasons for exclusion. Of the total of 44 studies included by Planer (2023), 8 RCTs and 7 cohort studies were finally included in our analyses. No RCTs investigating surgical embolectomy were found.

Results

15 studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-10-2025

Beoordeeld op geldigheid : 23-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Easullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, Cangemi D, Terrazzino G, Parrinello G, Sarullo FM, Baglini R, Paterna S, Di Pasquale P. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci.* 2011 Jan;341(1):33-9.

Huisman MV, Montero Cabezas JM, Klok FA. Longembolie-interventieteams [Pulmonary embolism response teams: what is the added value for patients with acute pulmonary embolism?]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1570. Dutch. PMID: 28831930.

- Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1143-50.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603.
- Kroupa J, Buk M, Weichet J, Malikova H, Bartova L, Linkova H, Ionita O, Kozel M, Motovska Z, Kocka V. A pilot randomised trial of catheter-directed thrombolysis or standard anticoagulation for patients with intermediate-high risk acute pulmonary embolism. *EuroIntervention*. 2022 Oct 7;18(8):e639-e646.
- Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Müller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Härtel D, Grünwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014 Jan 28;129(4):479-86.
- Lin DS, Lin YS, Wu CK, Lin HH, Lee JK. Midterm Prognosis of Patients With Pulmonary Embolism Receiving Catheter-Directed Thrombolysis or Systemic Thrombolysis: A Nationwide Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2021 Apr 6;10(7):e019296.
- Meyer G, Vicaute E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014 Apr 10;370(15):1402-11.
- Perlroth DJ, Sanders GD, Gould MK. Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 8;167(1):74-80. doi: 10.1001/archinte.167.1.74. PMID: 17210881.
- Planer D, Yanko S, Matok I, Paltiel O, Zmoro R, Rotshild V, Amir O, Elbaz-Greener G, Raccach BH. Catheter-directed thrombolysis compared with systemic thrombolysis and anticoagulation in patients with intermediate- or high-risk pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis. *CMAJ*. 2023 Jun 19;195(24):E833-E843.
- Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, Roik M, Meneveau N, Sharp ASP, Nielsen-Kudsk JE, Obradović S, Barco S, Giannini F, Stefanin G, Tarantini G, Konstantinides S, Dudek D. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention*. 2022 Oct 7;18(8):e623-e638.
- Sadeghipour P, Jenab Y, Moosavi J, Hosseini K, Mohebbi B, Hosseinsabet A, Chatterjee S, Pouraliakbar H, Shirani S, Shishehbor MH, Alizadehasl A, Farrashi M, Rezvani MA, Rafiee F, Jalali A, Rashedi S, Shafe O, Giri J, Monreal M, Jimenez D, Lang I, Maleki M, Goldhaber SZ, Krumholz HM, Piazza G, Bikdeli B. Catheter-Directed Thrombolysis vs Anticoagulation in Patients With Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: The CANARY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Dec 1;7(12):1189-1197.
- Sharifi M, Awdisho A, Schroeder B, Jiménez J, Iyer P, Bay C. Retrospective comparison of ultrasound facilitated catheter-directed thrombolysis and systemically administered half-dose thrombolysis in treatment of pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2019 Apr;24(2):103-109.

Katheter-geleide-trombolyse DVT van het been of arm

Uitgangsvraag

Deelvraag 1: Is katheter-geleide-trombolyse, al dan niet gecombineerd met trombectomie, geïndiceerd bij de behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) van het been?

Deelvraag 2: Is katheter-geleide-trombolyse, al dan niet gecombineerd met trombectomie, geïndiceerd bij de behandeling van DVT van de arm?

Aanbeveling

Katheter-geleide-trombolyse van DVT van het been

Geef geen katheter geleide trombolyse aan patiënten met een acute DVT van het iliofemorale traject van het been.

Katheter-geleide-trombolyse van DVT van de arm

Geef geen katheter geleide trombolyse bij patiënten met een DVT van de arm.

Overwegingen

Katheter-geleide-trombolyse van DVT van het been

Allereerst dient opgemerkt te worden dat in de studies naar trombolyse bij DVT geselecteerde patiënten zijn geïnccludeerd en de uitkomsten alleen van toepassing zijn op patiënten die voldoen aan de studievoorwaarden.

Er bestaat nog geen gestandaardiseerde vorm van katheter-geleide-trombolyse met of zonder trombectomie bij acute trombose van het iliofemorale traject. Katheter-geleide-trombolyse wordt uitgevoerd met verschillende technieken, afhankelijk van lokale beschikbaarheid, middelen en expertise. Na geslaagde katheter-geleide-trombolyse met residuale afwijkingen in de vena femoralis communis of meer proximaal gelegen venen, worden soms ballon angioplastiek en stent plaatsing gebruikt om de obstructie op te heffen. Percutane mechanische veneuze trombectomie zonder trombolyse is nog niet geëvalueerd in een gerandomiseerde studie en het gebruik van deze techniek wordt ontraden omdat kleine retrospectieve studies aanwijzingen laten zien dat vaak weinig trombus wordt verwijderd (Kasirajan, 2001; Vedantham, 2002) en dat deze techniek geassocieerd lijkt met een hoog risico op het optreden van longembolie (Delomez, 2001; Kinney, 2000). Er is onvoldoende bewijs dat katheter-geleide-trombolyse bij een trombose in het iliofemorale traject het ontstaan van post-trombotisch syndroom vermindert, zonder het aantal bloedingscomplicaties belangrijk te verhogen. Additioneel aan de twee gerandomiseerde studies (Elsharawy, 2002; Enden, 2012) suggereren de resultaten van observationele studies dat katheter-geleide-trombolyse de veneuze doorgankelijkheid verbetert na een week en 6 maanden, maar niet na 2 jaar, wanneer het vergeleken wordt met standaard antistolling. Het gebruik van katheter-geleide-trombolyse vereist substantiële voorzieningen en expertise. Verdere resultaten van lopende RCT's moeten worden afgewacht om de toepassing van katheter-geleide-trombolyse als standaard therapie bij iliofemorale DVT te rechtvaardigen ten opzichte van standaard antistollingsbehandeling.

De werkgroep is van mening dat trombolysen bij DVT van het iliofemorale segment alleen overwogen zou kunnen worden als de patiënt voldoet aan alle van de volgende voorwaarden: uitgebreide iliofemorale diepe veneuze trombose met een bedreigde arteriële circulatie door veneuze stuwings; veel pijn en/of een aanzienlijk omtrekverschil, symptoomduur korter dan 14 dagen, goede functionele status van de patiënt, levensverwachting van 1 jaar of meer en (relatief) laag risico op bloedingscomplicaties. Contra indicaties voor trombolysen staan samengevat in de richtlijn Herseneninfarct en hersenenbloeding.

Gegeven het feit dat de balans tussen de risico's en de baten van alle vormen van trombolytische therapie nog steeds onduidelijk is, geniet therapie met alleen antistolling als initiële therapie de voorkeur in patiënten met een DVT. Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur gevonden dat katheter geleide trombolysen de kans op recidief trombose vermindert.

Er zijn geen studies verricht die duidelijkheid geven over de gewenste duur van antistolling na katheter geleide trombolysen en/of veneuze stentplaatsing. Het is daarom niet mogelijk hierover een advies over te geven. Het lijkt de werkgroep redelijk om hiervoor de richtlijn van duur van antistolling bij DVT of longembolie aan te houden (REF antitrombotisch beleid 2016).

Katheter-geleide-trombolysen van DVT van de arm

De werkgroep is van mening dat trombolysen bij DVT van de arm alleen overwogen zou kunnen worden als de patiënt voldoet aan alle van de volgende voorwaarden: ernstige symptomen, met bedreigde arteriële circulatie door veneuze stuwings; trombus aanwezig in het grootste deel van de vena subclavia en axillaris, symptoomduur korter dan 14 dagen, goede functionele status van de patiënt, levensverwachting van 1 jaar of meer en (relatief) laag risico op bloedingscomplicaties. Contra indicaties voor trombolysen staan samengevat in de richtlijn Herseneninfarct en hersenenbloeding.

Gegeven het feit dat de balans tussen de risico's en de baten van alle vormen van trombolytische therapie nog steeds onduidelijk is, is therapie met alleen anticoagulantia naast compressietherapie een goede initiële therapie in alle patiënten met een arm vene trombose. Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur gevonden dat CDT de kans op recidief trombose van de arm vermindert. Indien wordt gekozen voor trombolysen verdient CDT de voorkeur boven systemische trombolysen. CDT lijkt minder risico op bloedingscomplicaties te geven, mede doordat de te gebruiken dosis van trombolytica lager is bij CDT dan bij systemische trombolysen (Kearon, 2012). Er zijn geen studies verricht die duidelijkheid geven over de gewenste duur van antistolling na trombolysen en/of veneuze stentplaatsing. Het is daarom niet mogelijk hierover een advies over te geven

Een eerste rib resectie kan overwogen worden, indien het duidelijk is dat de vena subclavia gecompriëerd wordt tussen de clavicula en de eerste rib. Het therapeutisch voordeel van deze procedure is echter onduidelijk. Daarom dient deze ingreep slechts bij uitzondering overwogen te worden, bijvoorbeeld bij zeer ernstige klachten van zogenaamd 'thoracic outlet' syndroom of bij jonge patiënten met massieve arm vene trombose met een bedreiging van de arm, secundair aan de veneuze obstructie en bij patiënten met werkzaamheden met de armen of topsporters (Kearon, 2008; Flinterman, 2008; Machleder, 1993; Schneider, 2004; Spence, 1999; Feugier, 2001; Lee, 1998; Malcynski, 1993; Meier, 1996; Sanders, 1995; Sheeran, 1997; Urschel, 2003; Yilmaz, 2000).

Onderbouwing

Achtergrond

Direct na het vaststellen van een diep veneuze trombose (DVT) van het been of de arm wordt gestart met antistollingsbehandeling. Deze therapie vermindert aantoonbaar progressie van de trombose en vermindert de kans op het optreden van een longembolie. Ondanks deze therapie ontwikkelt tot 50% van de patiënten met een DVT proximaal in het been tot jaren na de primaire DVT, een post-trombotisch syndroom (PTS). Ook bij een trombose proximaal in de arm kan tot 20% van de patiënten een PTS ontwikkelen. De klachten bij een PTS kunnen variëren van licht oedeem, kramp en tintelingen tot veneuze claudicatio bij grote inspanning en ulcus cruris. Het is onduidelijk of katheter-geleide-trombolysie (Catheter Directed Thrombolysis) bij een DVT van het been of de arm, al dan niet gecombineerd met trombectomie, resulteert in een lagere incidentie van het PTS ten opzichte van de standaard behandeling met antistollingstherapie. Deze katheter-geleide-trombolysie mag niet leiden tot een onacceptabel hoog percentage bloedingscomplicaties.

Conclusies / Summary of Findings

Katheter-geleide-trombolysie van DVT van het been

Post-trombotisch syndroom

Laag GRADE	Het is onzeker of twee jaar na katheter-geleide-trombolysie (al dan niet gecombineerd met trombectomie of een andere aanvullende techniek) gevolgd door standaard antistollingsbehandeling, het risico op het ontwikkelen van een post-trombotisch syndroom lager is vergeleken met alleen standaard antistollingsbehandeling bij patiënten met een DVT in het iliofemorale traject in het been. <i>Bronnen: (Enden, 2012; Haig, 2016; Vedantham, 2017)</i>

Recidief VTE

Laag GRADE	Het is onzeker of katheter geleide trombolysie (al dan niet gecombineerd met trombectomie of andere aanvullende techniek) gevolgd door standaard antistollingsbehandeling, het risico op ontwikkelen van een recidief VTE verlaagt vergeleken met alleen standaard antistollingstherapie bij patiënten met een DVT in het iliofemorale traject in het been. <i>Bronnen: (Enden, 2012; Vedantham, 2017)</i>

Ernstige bloedingen

Zeer laag GRADE	Het is mogelijk dat katheter-geleide-trombolysie (al dan niet gecombineerd met trombectomie of een andere aanvullende techniek) gevolgd door standaard antistollingsbehandeling, in vergelijking met alleen standaard antistollingsbehandeling, rond de trombolysie leidt tot een verhoogd risico op ernstige bloedingen bij patiënten met een DVT in het iliofemorale traject in het been. <i>Bronnen: (Enden, 2012; Elsharawy, 2002; Vedantham, 2017)</i>

Mortaliteit

Zeer laag GRADE	Het is onzeker of katheter-geleide-trombolyse (al dan niet gecombineerd met trombectomie of een andere aanvullende techniek) gevolgd door standaard antistollingsbehandeling, in vergelijking met standaard antistollingsbehandeling alleen, leidt tot een verlaagd of verhoogd risico op overlijden bij patiënten met een DVT in het iliofemorale traject in het been. <i>Bronnen: (Enden, 2012; Vedantham, 2017)</i>

Katheter-geleide-trombolyse van DVT van de arm

De literatuur search heeft geen gerandomiseerde trials gevonden die katheter-geleide-trombolyse vergelijken met standaard antistollingsbehandeling in patiënten met een DVT van de arm.

Samenvatting literatuur

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn samengevat in de bewijstabellen.

De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Katheter-geleide-trombolyse van DVT van het been

Beschrijving studies

Eén systematische literatuurstudie (Robertson, 2016) onderzocht het effect van katheter-geleide-trombolyse in combinatie met trombectomie bij patiënten met een DVT in het been. Deze literatuurstudie (Robertson, 2016) doorzocht de literatuur tot december 2015, maar vond geen gerandomiseerde studies die het effect van katheter-geleide-trombolyse in combinatie met trombectomie onderzochten. Daarom is deze systematische literatuurstudie (Robertson, 2016) buiten beschouwing gelaten in de literatuuranalyse.

In een studie uit 2012 (Enden, 2012; Haig, 2016) werden patiënten tussen 18 en 75 jaar oud, met beginnende verschijnselen in de laatste 21 dagen en DVT van het femorale- en/of iliofemorale segment geïnccludeerd. Patiënten werden gerandomiseerd naar een behandelarm met katheter-geleide-trombolyse in combinatie met een standaard antistollingsbehandeling met LMWH en warfarine, of naar een controle arm met de standaard antistollingsbehandeling. De follow-up bedroeg twee (Enden, 2012) tot vijf jaar (Haig, 2016).

Een studie uit 2002 (Elsharawy, 2002) includeerde patiënten jonger dan 70 jaar met een iliofemorale DVT en een levensverwachting van meer dan zes maanden. Patiënten werden gerandomiseerd naar een groep met katheter-geleide-trombolyse gevolgd door standaard antistolling, of naar een groep met standaard antistolling (heparine met warfarine). De follow-up bedroeg zes maanden. Een studie uit 2017 (Vedantham, 2017) includeerde patiënten met een DVT van het femorale- en/of iliofemorale segment. Patiënten werden gerandomiseerd naar een groep met katheter-geleide-trombolyse gecombineerd met trombectomie, of naar een groep met standaard antistollingsbehandeling. De follow-up bedroeg twee jaar.

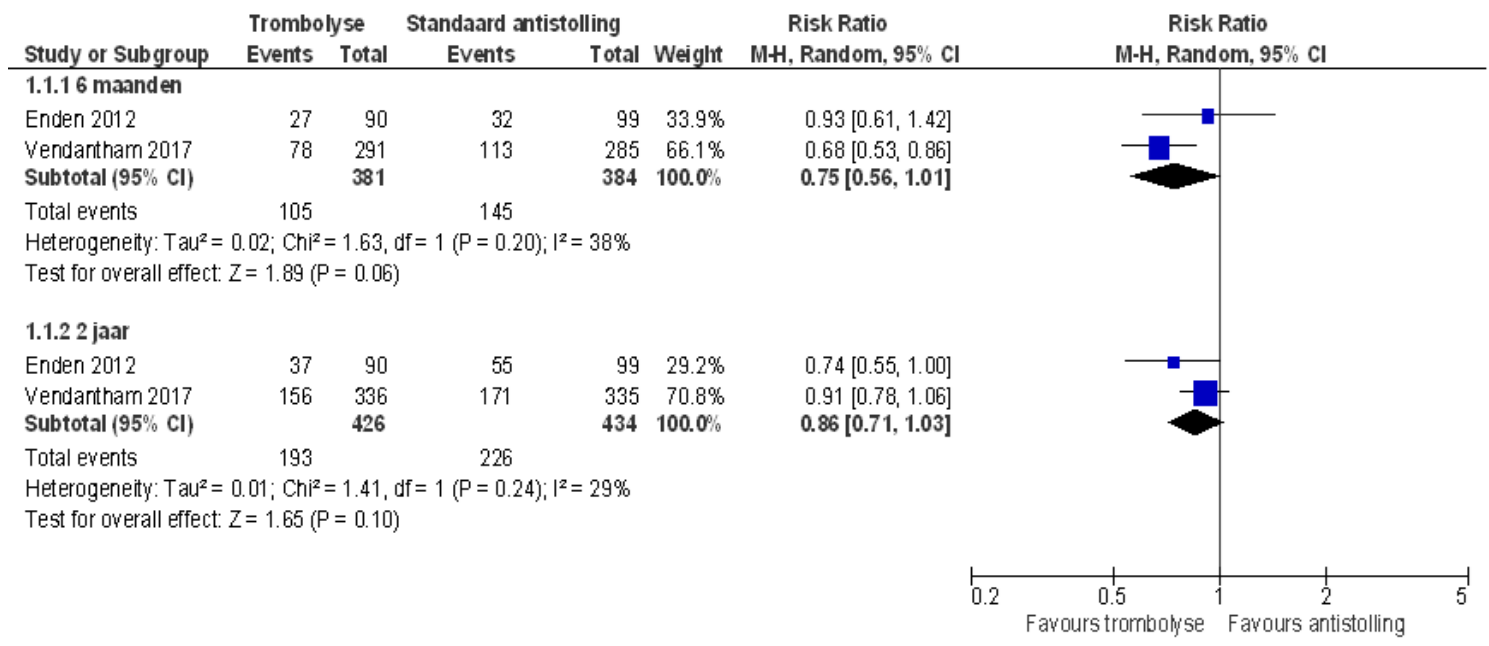
Post-trombotisch syndroom (Villalta score ≥ 5 of veneus ulcus)

Meerdere studies (Enden, 2012; Haig, 2016; Vedantham, 2017) onderzochten de kans op het optreden van een PTS na katheter-geleide-trombolyse in vergelijking met standaard antistolling. Figuur 1. vat de gepoolde

resultaten samen voor de meetmomenten zes maanden- en twee jaar na katheter-geleide-trombolyse.

Na zes maanden follow-up (N = 765, gepoolde relatief risico (RR) (95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) = 0,75 (0,56 tot 1,01), $I^2 = 38\%$, en twee jaar follow-up (N = 860, gepoolde RR (95% BI) = 0,86 (0,71 tot 1,03), $I^2 = 29\%$, is het risico op een post-trombotisch syndroom (Villalta score ≥ 5) statistisch niet significant lager in de katheter-geleide-trombolyse groep dan in de groep die standaard antistolling kreeg.

Figuur 1 Risico op post-trombotisch syndroom (Villalta score ≥ 5) 6 maanden tot 2 jaar na katheter-geleide-trombolyse gevolgd door antistollingsbehandeling versus standaard antistollingsbehandeling alleen

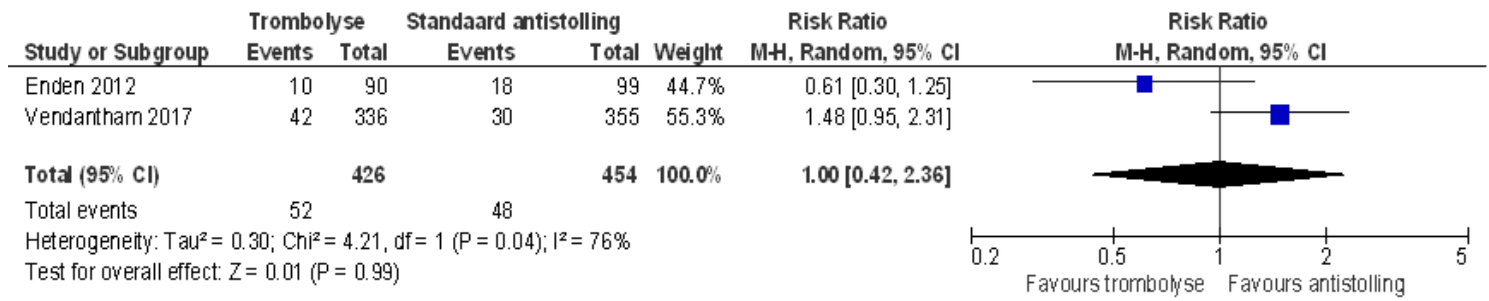


Slechts één studie rapporteerde het risico op het optreden van een PTS (Villalta score ≥ 5 of veneus ulcus) vijf jaar na katheter geleide trombolyse, welke lager was in de katheter-geleide-trombolyse groep dan in de groep die standaard antistolling kreeg (RR (95% BI) = 0,60 (0,45 tot 0,79)) (Enden, 2012; Haig, 2016). Door het lage aantal patiënten dat een ernstig PTS (Villalta score > 14) kreeg in de katheter-geleide-trombolyse groep (N = 4; 4,6%), en het lage aantal patiënten dat een ernstig post-trombotisch syndroom kreeg in de standaard antistolling groep (N = 1; 1,12%) is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over het optreden van een ernstig post-trombotisch syndroom (Enden, 2012; Haig, 2016).

Recidief VTE

Figuur 2. laat het gepoolde risico op een recidief VTE twee jaar na katheter-geleide-trombolyse zien (RR (95% BI) = 1,00 (0,42 tot 2,36), $I^2 = 76\%$). De resultaten van de geïncludeerde studies (Enden, 2012; Vendantham, 2017) zijn inconsistent. In één studie (Enden, 2012) kregen 10 deelnemers (11%) in de kathetergeleide-trombolyse groep een recidief VTE ten opzichte van 18 deelnemers (18%) in de groep die standaard antistolling kreeg (RR = 0,61 95% BI (0,30 tot 1,25)). In een andere studie, waarin katheter-geleide-trombolyse gecombineerd werd met trombectomie, hadden (na twee jaar) 42 deelnemers (12%) in de katheter-geleide-trombolyse groep een recidief VTE ten opzichte van 30 deelnemers (8%) in de groep die standaard antistolling kreeg (RR (95% BI) = 1,47 (0,94 tot 2,29) (Vedantham, 2017)).

Figuur 2 Risico op recidief VTE 2 jaar na katheter-geleide-trombolyse gevolgd door antistollingsbehandeling versus standaard antistollingsbehandeling alleen



Ernstige bloedingen

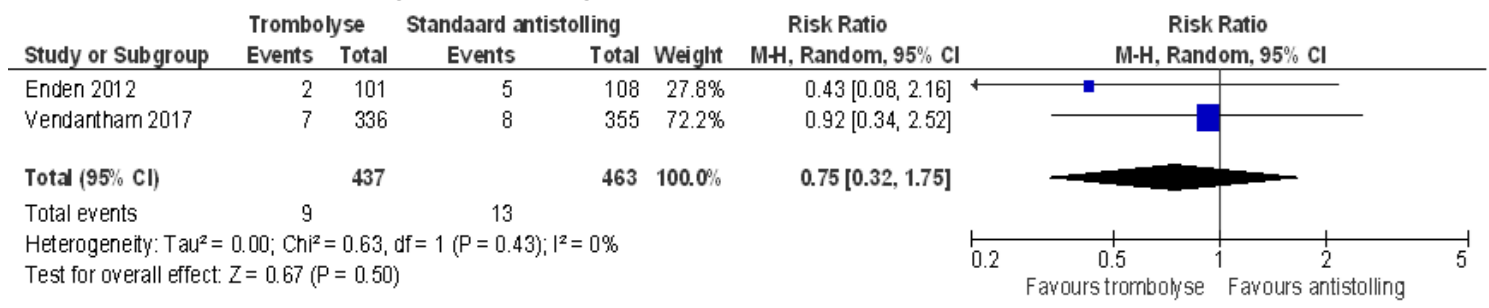
Eén studie (Vendartham, 2017) onderzocht het risico op ernstige bloedingen binnen 10 dagen na inclusie in de studie. Zes mensen in de katheter-geleide-trombolyse groep (1,7%) en 1 persoon in de groep met alleen standaard antistolling (0,3%) kregen een ernstige bloeding (RR (95% BI) = 6,54 (0,78 tot 49,2)). Enden en collega's (Enden, 2012) rapporteerden alleen het aantal ernstige bloeding gerelateerd aan katheter-geleide-trombolyse zonder het aantal bloedingen in de groep met standaard antistolling te vermelden; 3 deelnemers (3,3%) kregen een ernstige bloeding gerelateerd aan de katheter-geleide-trombolyse (Enden, 2012).

In één studie (Elsharawy, 2002) traden binnen zes maanden na de interventie, in zowel de katheter-geleide-trombolyse groep als de groep met standaard antistolling, geen ernstige bloedingen op.

Mortaliteit

In één studie, met een follow-up van zes maanden (Elsharawy, 2002) overleden geen deelnemers. Deze resultaten van twee andere studies (Enden, 2012; Vendartham, 2017), beide met een follow-up van twee jaar, werden gecombineerd in een meta-analyse (Figuur 3). Na twee jaar follow-up ($N = 900$, gepoolde RR (95% BI) = 0,75 (0,32 tot 1,75), $I^2 = 0\%$), is het risico op overlijden lager in de katheter geleide trombolyse groep dan in de groep die standaard antistolling kreeg. Dit verschil is statistisch niet significant.

Figuur 3 Risico op overlijden 2 jaar katheter-geleide-trombolyse gevolgd door antistollingsbehandeling versus standaard antistollingsbehandeling alleen



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomst PTS komt uit op laag (verlaagd met één niveau voor studiedesign ('on treatment' analyse in plaats van 'intention-to-treat') en één voor imprecisie (brede betrouwbaarheidsintervallen).

De bewijskracht voor de uitkomst recidief veneuze trombose wordt met twee niveaus verlaagd naar laag (één voor studiedesign ('on treatment' analyse in plaats van 'intention-to-treat'), één voor imprecisie vanwege brede betrouwbaarheidsintervallen en inconsistentie).

De bewijskracht voor ernstige bloedingen is zeer laag; deze werd verlaagd met drie niveaus vanwege inconsistentie (verschil in resultaat tussen trials), indirectheid (vanwege een verschil in follow-up duur) en imprecisie (vanwege brede betrouwbaarheidsintervallen). Vanwege dezelfde redenen is ook de bewijskracht voor mortaliteit verlaagd naar zeer laag.

Katheter-geleide-trombolysen van DVT van de arm

Beschrijving studies

We vonden één systematische literatuurstudie (Feinberg, 2017). De auteurs doorzochten de literatuur tot maart 2017 maar vonden geen gerandomiseerde studies die het effect van katheter-geleide-trombolysen onderzocht bij patiënten met DVT van de arm. De auteurs concluderen dat er onvoldoende bewijs is om conclusies te trekken over de voor en nadelen van trombolysen in aanvulling op standaard antistollingsbehandeling naast compressietherapie bij mensen met DVT in de arm. We hebben deze systematische literatuurstudie (Feinberg, 2017) buiten beschouwing gelaten in de literatuuranalyse.

In de Richtlijn Antitrombotisch Beleid (2016) worden wel enkele niet gerandomiseerde studies samengevat. Een aantal kleine observationele studies zijn gepubliceerd, waarin streptokinase, urokinase of rt-PA is toegepast met variërende doses, methoden van toediening (IV, katheter geleid) en duur van toediening (AbuRahma, 1996; Horne, 2000; Lee, 2000; Lokanathan, 2001; Pegis, 1997; Petrakis, 2000; Sabeti, 2002; Schindler, 1999). Drie van deze studies hanteerden niet-gerandomiseerde controle groepen die alleen antistollingsbehandeling kregen (AbuRahma, 1996; Petrakis, 2000; Sabeti, 2002). In sommige studies werd ook een veneuze angioplastiek verricht (Lokanathan, 2001) of chirurgische decompressie (AbuRahma, 1996; Lokanathan, 2001; Sabeti, 2002).

Deze studies suggereren dat trombolysen de vroege en late doorgankelijkheid zou kunnen verbeteren maar dat het gepaard gaat met verhoogde bloedingscomplicaties. Echter het is niet bekend of in de arm katheter-geleide-trombolysen (CDT) vermindering geeft van PTS of recidief VTE. Het lijkt dat PTS een minder voorkomende complicatie is van trombose in de arm dan in het been (Flinterman, 2008; Lechner, 2008; Spencer, 2007; Prandoni, 1997; Prandoni, 2004; Kahn, 2005).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Deelvraag 1

Wat zijn de effecten van een in de acute fase van DVT van het been uitgevoerde katheter-geleide-trombolyse, al dan niet gecombineerd met trombectomie, gevolgd door antistollingsbehandeling, in vergelijking met alleen antistollingsbehandeling met LMWH, VKA of DOACs?

P: patiënten in de acute fase van DVT (iliofemoraal) van het been;

I: katheter-geleide-trombolyse, of katheter-geleide-trombolyse gecombineerd met trombectomie gevolgd door antistollingsbehandeling;

C: antistollingstherapie alleen met laagmoleculair heparine (LMWH), vitamine K antagonisten (VKA), of directe orale anticoagulantia (DOAC).

Deelvraag 2

Wat zijn de effecten van een in de acute fase van DVT van de arm uitgevoerde katheter-geleide-trombolyse, al dan niet gecombineerd met trombectomie, gevolgd door antistollingsbehandeling, in vergelijking met alleen antistollingsbehandeling met LMWH, VKA of DOACs?

P: patiënten in de acute fase van DVT van de arm;

I: katheter-geleide-trombolyse, of katheter-geleide-trombolyse gecombineerd met trombectomie gevolgd door antistollingsbehandeling;

C: antistollingstherapie met laagmoleculair heparine (LMWH), vitamine K antagonisten (VKA), of directe orale anticoagulantia (DOAC).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het optreden van het PTS, het optreden van een recidief DVT, het optreden van een longembolie, het optreden van ernstige bloedingen en het optreden van complicaties en mortaliteit tijdens, of gelieerd aan, katheter-geleide-trombolyse cruciaal voor de besluitvorming. Belangrijke uitkomstmaten waren: kwaliteit van leven, opname duur in het ziekenhuis en totale kosten van katheter-geleide-trombolyse ten opzichte van systemische therapieën.

De werkgroep hanteerde voor de uitkomsten de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren

In de Richtlijn Antitrombotisch Beleid (2016) zijn twee gerandomiseerde studies samengevat die het effect van katheter-geleide-trombolyse gevolgd door antistollingsbehandeling met LMWH en warfarine vergeleken met conventionele antistollingstherapie met alléén LMWH en warfarine (Enden, 2012; Elsharawy, 2002). Bij de huidige herziening zijn ook studies meegenomen, die het effect van katheter-geleide-trombolyse in combinatie met trombectomie hebben onderzocht. In aanvulling op de literatuur die samengevat is in de Richtlijn Antitrombotisch Beleid (2016) is op 8 juni 2018 in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) gezocht naar studies die het effect van katheter-geleide-trombolyse met daarna antistolling, vergeleken met het gebruik van alleen antistolling: LMWH, VKA of DOAC's bij patiënten met acute DVT van het been of van de arm. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Zowel systematische literatuurstudies als gerandomiseerde studies zijn geselecteerd.

De literatuurzoekactie leverde 789 treffers op. Op basis van titel en abstract werden 37 studies geselecteerd.

Vier systematische literatuurstudies (Elbasty, 2017; Lu, 2017; Wang, 2017; Watson, 2016) zijn uitgesloten. Deze systematische literatuurstudies onderzochten het effect van katheter-geleide-trombolyse bij patiënten met DVT van het been maar presenteren, naast de al beschreven studies in de Richtlijn Antitrombotisch Beleid 2016 (Enden, 2012; Elsharawy, 2002) geen nieuwe studies. Er werd één publicatie (Haig, 2016) gevonden, die de vijf jaar follow-up resultaten beschrijft van de studie van Enden (Enden, 2012). Verder werd er één systematische literatuurstudie (Robertson, 2016) en één gerandomiseerde studie (Vedantham, 2017) gevonden, die het effect onderzocht van katheter-geleide-trombolyse in combinatie met trombectomie bij patiënten met een DVT van het been. Tenslotte werd er één systematische literatuurstudie (Feinberg, 2017) gevonden, die het effect van katheter-geleide-trombolyse onderzocht bij patiënten met DVT van de arm.

De exclusietabel (zie tabblad Verantwoording) bevat zowel de studies, die werden uitgesloten van de literatuuranalyse voor de Richtlijn Antitrombotisch Beleid (2016) als de studies die bij deze herziening zijn uitgesloten.

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 01-09-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- AbuRahma AF, Short YS, White JF 3rd, Boland JP. Treatment alternatives for axillary-subclavian vein thrombosis: long-term follow-up. *Cardiovasc Surg*. 1996 Dec;4(6):783-7.
- Delomez M, Beregi JP, Willoteaux S, et al. Mechanical thrombectomy in patients with deep venous thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001; 24 (1): 42 - 48 .
- Dopheide JF, Sebastian T, Engelberger RP, Haine A, Kucher N. Early clinical outcomes of a novel rheolytic directional thrombectomy technique for patients with iliofemoral deep vein thrombosis. 2018; *Vasa - European Journal of Vascular Medicine*. 47(1):56-62.
- Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis versus anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24(3): 209-214.
- Enden T, Haig Y, Kl w NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):31-8.
- Feinberg J, Nielsen EE, Jakobsen JC. Thrombolysis for acute upper extremity deep vein thrombosis. 2017; *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(12).
- Feugier P, Aleksic I, Salari R, Durand X, Chevalier JM. Long-term results of venous revascularization for Paget-Schroetter syndrome in athletes. *Ann Vasc Surg*. 2001; 15 (2): 212 - 218 .
- Flinterman LE, Van Der Meer FJ, Rosendaal FR, Doggen CJ. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (8): 1262 - 1266 .
- Haig Y, Enden T, Gr tta O, Kl w NE, Slagsvold CE, Ghanima W, Sandvik L, Hafsahl G, Holme PA, Holmen LO, Njaaastad AM, Sandb k G, Sandset PM; CaVenT Study Group. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Feb;3(2):e64-71. doi:10.1016/S2352-3026(15)00248-3. Epub 2016 Jan 6. PubMed PMID: 26853645.
- Horne MK III, Mayo DJ, Cannon RO III, Chen CC, Shawker TH, Chang R. Intracut recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of deep venous thrombosis of the lower and upper extremities. *Am J Med*. 2000; 108(3): 251- 255.
- Kahn SR, Elman EA, Bornais C, Blostein M, Wells PS. Postthrombotic syndrome, functional disability and quality of life after

upper extremity deep venous thrombosis in adults . *Thromb Haemost* . 2005 ; 93 (3) : 499 - 502 .

Kasirajan K , Gray B , Ouriel K . Percutaneous AngioJet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis . *J Vasc Interv Radiol* . 2001 ; 12 (2) : 179 - 185 .

Kearon C , Kahn SR , Agnelli G , Goldhaber S , Raskob GE , Comerota AJ ; American College of Chest Physicians . Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) . *Chest* . 2008 ; 133 (6 suppl) : 454S - 545S.

Kinney TB , Valji K , Rose SC , et al . Pulmonary embolism from pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis of clotted hemodialysis grafts: urokinase versus heparinized saline . *J Vasc Interv Radiol* . 2000 ; 11 (9) : 1143 - 1152 .

Klitfod L , Broholm R , Baekgaard N . Deep venous thrombosis of the upper extremity. A review. (Review). *Int Angiol* 2013 Oct;32(5):447-52.

Lechner D , Wiener C , Weltermann A , Eischer L , Eichinger S , Kyrle PA . Comparison between idiopathic deep vein thrombosis of the upper and lower extremity regarding risk factors and recurrence . *J Thromb Haemost* . 2008 ; 6 (8) : 1269 - 1274 .

Lee JJ , Al-Jubouri M , Acino R , Comerota AJ , Lurie F . Role of coexisting contralateral primary venous disease in development of post-thrombotic syndrome following catheter-based treatment of iliofemoral deep venous thrombosis Presented at the Twenty-sixth Annual Meeting of the American Venous Forum, New Orleans, La, February 19-21, 2014. 2015; *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 3(4):354-7.

Lee JT , Karwowski JK , Harris EJ , Haukoos JS , Olcott C IV . Long-term thrombotic recurrence after nonoperative management of Paget-Schroetter syndrome . *J Vasc Surg* . 2006 ; 43 (6) : 1236 - 1243.

Lee MC , Grassi CJ , Belkin M , Mannick JA , Whittemore AD , Donaldson MC . Early operative intervention after thrombolytic therapy for primary subclavian vein thrombosis: an effective treatment approach . *J Vasc Surg* . 1998 ; 27 (6) : 1101 - 1107.

Lee KA , Ramaswamy RS . Interventional approaches to deep venous thrombosis. 2017; *Current Opinion in Cardiology*. 32(6):679-86.

Lokanathan R , Salvian AJ , Chen JC , Morris C , Taylor DC , Hsiang YN . Outcome after thrombolysis and selective thoracic outlet decompression for primary axillary vein thrombosis . *J Vasc Surg* . 2001 ; 33 (4) : 783 - 788 .

Machleder HI . Evaluation of a new treatment strategy for Paget-Schroetter syndrome: spontaneous thrombosis of the axillary-subclavian vein . *J Vasc Surg* . 1993 ; 17 (2) : 305 - 315 . , discussion 316-317.

Malczynski J , O'Donnell TF Jr , Mackey WC , Millan VA . Long-term results of treatment for axillary subclavian vein thrombosis . *Can J Surg* . 1993 ; 36 (4) : 365 - 371 .

Meier GH , Pollak JS , Rosenblatt M , Dickey KW , Gusberg RJ . Initial experience with venous stents in exertional axillary-subclavian vein thrombosis . *J Vasc Surg* . 1996 ; 24 (6) : 974 - 981.

Ng TT , Sigman M , Weaver FA . Basic data related to thrombolytic therapy for acute venous thrombosis. *Ann Vasc Surg* 2014 May;28(4):1039-44.

Pegis JD , Papon X , Pasco A , Regnard O , Abraham P , Enon B . (In situ thrombolysis in the treatment of venous thrombosis of effort in the arm (in French) . *J Mal Vasc* . 1997 ; 22 (3) : 187 - 192 .

Petrakis IE , Katsamouris A , Kafassis E , D'Anna M , Sciacca V V . Two Different Therapeutic Modalities in the Treatment of the Upper Extremity Deep Vein Thrombosis: Preliminary Investigation With 20 Case Reports . *Int J Angiol* . 2000 ; 9 (1) : 46 - 50 .

Prandoni P , Bernardi E , Marchiori A , et al . The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study . *BMJ* . 2004 ; 329 (7464) : 484 - 485.

Prandoni P , Polistena P , Bernardi E , et al . Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications . *Arch Intern Med* . 1997 ; 157 (1) : 57 - 62.

Robertson L , McBride O , Burdess A . Pharmacomechanical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis. 2016; *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(11).

Sabeti S , Schillinger M , Mlekusch W , Haumer M , Ahmadi R , Minar E . Treatment of subclavian-axillary vein thrombosis: long-term outcome of anticoagulation versus systemic thrombolysis . *Thromb Res* . 2002 ; 108 (5-6) : 279 - 285 .

Sanders RJ , Cooper MA . Surgical management of subclavian vein obstruction, including six cases of subclavian vein bypass . *Surgery* . 1995 ; 118 (5) : 856 - 863 .

Schindler J , Bona RD , Chen HH , et al . Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue . *Clin Appl Thromb Hemost* . 1999 ; 5 (1) : 25 - 29 .

- Schneider DB , Dimuzio PJ , Martin ND , et al . Combination treatment of venous thoracic outlet syndrome: open surgical decompression and intraoperative angioplasty . J Vasc Surg . 2004 ; 40 (4): 599 - 603 .
- Sheeran SR , Hallisey MJ , Murphy TP , Faberman RS, Sherman S . Local thrombolytic therapy as part of a multidisciplinary approach to acute axillosubclavian vein thrombosis (Paget-Schroetter syndrome) . J Vasc Interv Radiol . 1997 ; 8 (2): 253 - 260 .
- Spence LD , Girona MG , Malde HM , Mickolick CT , Geisinger MA , Dolmatch BL . Acute upper extremity deep venous thrombosis: safety and effectiveness of superior vena caval filters . Radiology . 1999 ; 210 (1): 53 - 58.
- Spencer FA , Emery C , Lessard D , Goldberg RJ ; Worcester Venous Thromboembolism Study. Upper extremity deep vein thrombosis: a community-based perspective . Am J Med . 2007 ; 120 (8): 678 - 684 .
- Urschel HC Jr , Patel AN . Paget-Schroetter syndrome therapy: failure of intravenous stents . Ann Thorac Surg. 2003 ; 75 (6): 1693 - 1696 .
- Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. 2017; New England Journal of Medicine. 377(23):2240-52.
- Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, Julian J, Magnuson E, Jaff MR, et al. Rationale and design of the ATTRACT Study: a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. Am Heart J 2013 Apr;165(4):523-30.
- Vedantham S, Vesely TM, Parti N, Darcy M, Hovsepian DM, Picus D . Lower extremity venous thrombolysis with adjunctive mechanical thrombectomy . J Vasc Interv Radiol . 2002; 13(10): 1001 - 1008 .
- Yilmaz EN , Vahl AC , van Heek NT, Vermeulen, EGJ, Rauwerda JA. Long-term results of local thrombolysis followed by first rib resection: an encouraging clinical experience in treatment subclavian vein thrombosis. Vasc Surg. 2000;34(1):17-23.

Thuisbehandeling bij patiënten met een longembolie

Uitgangsvraag

Kan een patiënt met longembolie thuis worden behandeld of moet deze altijd worden opgenomen?

Aanbeveling

Behandel patiënten met acute longembolie met laag risico thuis of zend ze binnen 24 uur vervroegd naar huis als goede ambulante behandeling en antistolling kan worden aangeboden en als aan geen van de volgende criteria wordt voldaan:

1. hemodynamisch instabiliteit;
2. noodzaak voor trombolyse of embolectomie;
3. actieve bloeding of hoog risico van bloeding (zie tabel bloedingsrisico in module "Continueren antistolling");
4. hypoxemie met noodzaak van zuurstoftoediening;
5. diagnose longembolie tijdens al bestaande antistollingsbehandeling vastgesteld;
6. noodzaak van intraveneuze pijnmedicatie;
7. trombocytopenie;
8. ernstige lever insufficiëntie;
9. ernstige nierinsufficiëntie;
10. ontbreken van goede opvang thuis en goede toegang tot medische zorg;
11. zwangerschap.

Overwegingen

In twee gerandomiseerde studies zijn patiënten met acute longembolie en een laag risico van complicaties gerandomiseerd naar start van behandeling met LMWH (a) in het ziekenhuis gedurende drie dagen tegenover geheel in het ziekenhuis (Otero, 2010) of (b) geheel buiten het ziekenhuis versus tenminste voor een deel in het ziekenhuis (Aujesky, 2011). De eerste studie werd voortijdig afgebroken vanwege een toegenomen mortaliteit in de groep patiënten die vroeg naar huis werd ontslagen. Twee patiënten (2,8%) overleden, de een aan de gevolgen van een gastro-intestinale bloeding, de andere aan de gevolgen van een hartstilstand in de aanwezigheid van een trombus in de rechterhart helft (Otero, 2010). In het tweede onderzoek konden van de 1557 gescreende patiënten na triage 344 patiënten (22%) worden gerandomiseerd naar vroegtijdig ontslag (binnen 24 uur) en ziekenhuisopname. In beide behandelgroepen overleed een patiënt (0,6%) door een niet VTE gerelateerde oorzaak (Aujesky, 2011). In een meta-analyse van (voornamelijk cohort) studies bleek de gepoolde incidentie recidief VTE, ernstige bloeding en totale mortaliteit niet significant te verschillen tussen de patiënten die geheel buiten het ziekenhuis waren behandeld, zij die vroegtijdig waren ontslagen en zij die in het ziekenhuis bleven (Zondag, 2013).

Bij overweging om een patiënt vervroegd naar huis te zenden of geheel buiten het ziekenhuis te behandelen is de eerste stap om patiënten met acute longembolie te selecteren die een laag risico van complicaties hebben. Er zijn verschillende prognostische risicoscores ontwikkeld waaronder PESI, sPESI en de Hestia beslisregel (Konstantinides, 2014). De PESI en sPESI regels zijn ontwikkeld om de mortaliteit binnen 90 dagen

te voorspellen. De PESI regel omvat een groot aantal parameters die in de praktijk lastig te onthouden zijn en waarbij bovendien verschillende metingen gedaan moeten worden. De sPESI beslisregel is hiervan een vereenvoudiging. Items van de sPESI beslisregel zijn:

- leeftijd boven de 80 jaar;
- anamnestic (behandelde) maligniteit;
- anamnestic chronische hartfalen of COPD;
- polsfrequentie ≥ 110 /per minuut;
- systolische bloeddruk < 100 mm Hg;
- zuurstofsaturatie $< 90\%$.

Zie volledige tabel [hier](#).

Als een of meer van de SPESI items aanwezig is kan een patiënt niet vervroegd naar huis worden ontslagen. De Hestia beslisregel (tabel 1) is ontwikkeld om de kans van recidief tromboembolie en bloedingen te voorspellen (Zondag, 2011). Als een of meer van de Hestia items aanwezig is kan een patiënt niet naar huis worden ontslagen voor start van de antistollingsbehandeling.

Een belangrijk verschil tussen de Hestia beslisregel ten opzichte van de PESI en sPESI is dat de Hestia beslisregel een triage op recidief veneuze tromboembolie en bloedingen geeft, terwijl de (s)PESI regels triëren voor kans van mortaliteit. Een belangrijk voordeel van de Hestia beslisregel is dat er veel meer patiënten mee naar huis kunnen worden ontslagen. Voor wat betreft validatie is het van belang dat de PESI noch sPESI beslisregel prospectief is geëvalueerd, dat wil zeggen dat nooit nagegaan is of op grond van een lage sPESI score patiënten buiten het ziekenhuis behandeld kunnen worden. De uitgebreidere PESI regel is wel toegepast in een gerandomiseerde studie, niet echter nadat eerst al op bepaalde klinische overwegingen patiënten uitgesloten waren van deelname. Van de 1557 gescreende patiënten konden na triage slechts 344 patiënten (22%) worden gerandomiseerd naar vroegtijdig ontslag (binnen 24 uur) en ziekenhuisopname. In beide behandelgroepen overleed een patiënt (0,6%) door een niet VTE gerelateerde oorzaak (Aujesky, 2011). De Hestia beslisregel is onderzocht in een prospectieve Nederlandse cohortstudie (Zondag, 2011). In deze studie werden patiënten met acute longembolie, die geen items van de Hestia beslisregel had, direct of binnen 24 uur na diagnosestelling naar huis ontslagen met antistollingsbehandeling. Patiënten met een of meer criteria bleven in het ziekenhuis voor aanvang van de antistollingsbehandeling. Van de 581 gescreende patiënten voldeed 51% (N=297) na triage door de Hestia regel aan de criteria voor thuisbehandeling. Van de thuis behandelde patiënten kregen zeven patiënten (2,0%) een niet fataal recidief VTE terwijl twee patiënten (0,7%) een ernstige bloeding ontwikkelden, waarvan een patiënt na zeven dagen.

Tabel 1 Hestia beslisregel (exclusiecriteria voor thuisbehandeling)

Is de patiënt hemodynamisch instabiel?*
Is trombolysie of embolectomie nodig?
Heeft de patiënt ernstige pijn waarvoor i.v.-pijnmedicatie nodig is?
Is zuurstofsuppletie nodig om de zuurstofsaturatie >90% te houden?
Is longembolie gediagnosticeerd tijdens therapeutische antistollingsbehandeling?
Is er een actieve bloeding of hoog risico op bloeding?**
Is er een medische of sociale reden voor ziekenhuisopname voor meer dan 24 uur (bijvoorbeeld infectie, maligniteit, geen mantelzorg)?
Is de creatinineklaring minder dan 30 ml/min?***
Heeft de patiënt ernstig leverfalen?****
Is de patiënt zwanger?
Indien één van deze vragen met JA wordt beantwoord, komt de patiënt NIET in aanmerking voor thuisbehandeling. * Volgens deze criteria in combinatie met het oordeel van de arts: systolische bloeddruk <100 mm Hg en/of hartfrequentie >100 slagen per minuut; klinische conditie waarbij opname op de intensive care geïndiceerd is. ** Gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 14 dagen, recent herseninfarct (<4 weken geleden), recente operatie (<2 weken geleden), stollingsstoornis of trombopenie (trombocyten <75 x 10 ⁹ /l), ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk >180 mm Hg of diastolische bloeddruk >110 mm Hg). *** Berekenende creatinineklaring volgens de Cockcroft-Gault formule. **** Volgens het oordeel van de arts. Bron Nederlandse versie tabel: Zondag, 2012

PESI en sPESI beslisregel (referentie: ESC guidelines on acute PE, Konstantinides Eur Heart J 2014).

	Original version	Simplified version
Age	Age in years	1 point (if age>80 years)
Male seks	+ 10 points	
Cancer	+ 300 points	1 point
Chronic heart failure	+ 10 points	1 point
Chronic pulmonary disease	+ 10 points	
Pulse rate ≥100 b.p.m.	+ 20 points	1 point

Systolic blood pressure <100 mm Hg	+ 30 points	1 point
Respiratory rate >30 breaths per minute	+ 20 points	
Temperature <36°C	+ 20 points	
Altered mental status	+ 60 points	
Arterial oxyhemoglobin saturation <90%	+ 20 points	1 point
	Risk strata ^{a)}	
	Class I: <65 points Very low 30-day mortality risk (0-1.6%) Class II: 66-85 points Low mortality risk (1.7-3.5%) Class III: 86-105 points Moderate mortality risk (4.0-11.4%) Class IV: 106-125 points High mortality risk (4.0-11.4%) Class V: >125 points Very high mortality risk (10.0-24.5%)	0 points = 30-day mortality risk 1.0% (95%-CI 0.0% - 2.1%) >1 points= 30-day mortality risk 10.9% (95%-CI 8.5% - 13.2%)
b.p.m. = beats per minute PESI = pulmonary embolism severity index ^{a)} based on the sum of points		

Overwegingen

Op grond van de resultaten van studies met de Hestia beslisregel en het feit dat de PESI beslisregel noch de sPESI beslisregel prospectief als enig triagecriterium is onderzocht om patiënten met acute longembolie buiten het ziekenhuis aan te vangen met antistollingsbehandeling, geniet het gebruik van de Hestia beslisregel de voorkeur.

Het is veilig om bij patiënten met acute longembolie direct thuis of binnen 24 uur na diagnosestelling de antistollingsbehandeling te starten, als zij geen van de Hestia items hebben (tabel 1 Hestia beslisregel).

Voorwaarden thuisbehandeling: voor de voorwaarden voor thuisbehandeling wordt verwezen naar de module "Thuisbehandeling diepe veneuze trombose"

Het verdient aanbeveling om bij de oudere patiënt te bespreken of naar huis gaan een goede optie is. Dit is in de Hestieregel meegenomen (item: Is er een medische of sociale reden voor ziekenhuisopname voor meer dan 24 uur (bijvoorbeeld infectie, maligniteit, geen mantelzorg)?). Als een patiënt met longembolie wordt thuisbehandeld, moeten duidelijke afspraken gemaakt zijn met de 1e lijn over wie er benaderd moet worden bij problemen, ook tijdens diensturen. Afgesproken kan worden dat de huisarts een signalerende functie kan hebben en bij problemen rechtstreeks met de behandelend intramuraal werkend specialist overlegt.

Onderbouwing

Achtergrond

Op dit moment is de standaard van zorg dat alle patiënten met longembolie in het ziekenhuis worden opgenomen. Longembolie en diepe veneuze trombose van het been worden als één ziektebeeld (veneuze trombo-embolie) gezien. Bijna alle patiënten met een DVT worden in de thuissituatie behandeld [zie module thuisbehandeling van diepe veneuze trombose]. LMWH heeft het mogelijk gemaakt om acute longembolie thuis te behandelen zonder dat ziekenhuisopname nodig is (ontslag vanaf de spoedeisende hulp) of met korte ziekenhuisopname en vroeg ontslag. Echter, omdat acute longembolie geassocieerd is met een hogere mortaliteit op korte termijn dan acute DVT, is de veiligheid van thuisbehandeling onzeker. Hierdoor wordt de behandeling van longembolie veel minder vaak dan van DVT thuis gestart, en varieert het percentage patiënten met longembolie die thuis behandeld wordt van 0 tot 50% (ACCP, 2012).

Er is behoefte aan een richtlijn die voorschrijft welke patiënt met een longembolie veilig naar huis kan worden gestuurd met antistolling, zoals dat ook gebeurt bij patiënten met een DVT.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. Er is gebruik gemaakt van de ACCP richtlijn van 2012, paragraaf 5.5 (ACCP, 2012). Voor deze richtlijn werd een systematische search gedaan waarin werd gezocht naar studies waarin patiënten die met acute longembolie in het ziekenhuis werden behandeld, werden vergeleken met patiënten die thuis behandeling ontvingen. Daarnaast is de meest recente richtlijn acute longembolie van de European Society of Cardiology gebruikt (Konstantinides, 2014).

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016
Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomized, non-inferiority trial. Lancet 2011;378:41-48.

Den Exter et al. Vesta Study. ISTH abstract toronto 2015

Konstantinides SV, Torbicki A. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35: 3033-73.

Otero R, Uresandi F, Jiménez D, et al . Home treatment in pulmonary embolism . Thromb Res. 2010;126;1:e1-e5.

Zondag W, Kooiman J, Klok FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. Eur Respir J 2013;42:134-144.

Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. J Thrombosis Haemost 2011;9:1500-1507.

Thuisbehandeling bij DVT

Uitgangsvraag

Welke patiënten met aangetoonde diepe veneuze trombose (DVT) kunnen thuis worden behandeld met antistollingsbehandeling?

Aanbeveling

Start de initiële behandeling van een diepe veneuze trombose (DVT) thuis na objectieve vaststelling en na het uitsluiten van de exclusiecriteria:

- jonger dan 18 jaar;
- recidief DVT
- sterk verhoogd bloedingsrisico;
- phlegmasia coerulea dolens;
- nierinsufficiëntie (kreatinineklaring $<30\text{ml/min}$);
- extreem overgewicht (BMI $>50\text{ kg/m}^2$ en/of gewicht $>150\text{ kg}$);
- (psycho)sociale redenen waardoor thuisbehandeling niet mogelijk is.

Overwegingen

Exclusiecriteria voor thuisbehandeling

De exclusiecriteria voor thuisbehandeling in gecontroleerde en ongecontroleerde studies verschillen sterk van elkaar. Deels zijn deze achterhaald door de dagelijkse praktijk. De incidentie van complicaties is niet de uiteindelijke determinant voor een veilige behandeling thuis. Exclusiecriteria voor thuisbehandeling worden vooral bepaald door het risico dat de patiënt in de thuissituatie loopt bij een complicatie of door de noodzaak DVT te behandelen met ongefractioneerde heparine. Op basis van onderzoek en de dagelijkse praktijk gebaseerd op face-validity, zijn de volgende exclusiecriteria geformuleerd:

- jonger dan 18 jaar;
- sterk verhoogd bloedingsrisico;
- phlegmasia coerulea dolens;
- nierinsufficiëntie (kreatinineklaring $<30\text{ml/min}$);
- extreem overgewicht (BMI $>50\text{ kg/m}^2$ en/of gewicht $>150\text{ kg}$);
- (psycho)sociale redenen waardoor thuisbehandeling niet mogelijk is.

Het blijft noodzakelijk om, naast bovenstaande, algemeen geldende exclusiecriteria, op basis van de lichamelijke conditie van de individuele patiënt te beoordelen of deze thuis behandeld kan worden (bijvoorbeeld bij een maligniteit of bij comorbiditeit waarbij er een verhoogde kans bestaat op een ernstige bloeding). Bij twijfel kan een patiënt beter enkele dagen worden opgenomen.

Naar de thuisbehandeling van de DVT van de arm is geen onderzoek verricht. Aangezien de behandeling van de DVT van de arm vergelijkbaar is met die van het been is thuisbehandeling van een trombosearm in principe ook thuis mogelijk onder dezelfde voorwaarden.

Behandeling van recidief DVT dient door een specialist te geschieden.

Voorwaarden voor thuisbehandeling

De behandeling van patiënten met DVT van de onderste extremiteit kan geheel in de eerste lijn plaatsvinden, mits er lokale of regionale samenwerkingsafspraken met de wijkverpleging of thuiszorg, trombosedienst, steunkousbandagist en internist zijn en er geen bijkomende redenen zijn voor behandeling in de tweede lijn (zie hiervoor genoemde exclusiecriteria).

De behandelende arts geeft voorlichting over het ziektebeeld; dit kan zowel de internist zijn – als een patiënt voor aanvullende diagnostiek naar het ziekenhuis wordt verwezen – of de huisarts. De internist of huisarts start de medicamenteuze behandeling (DOACs al dan niet voorafgegaan door LMWH of initieel LMWH, gevolgd door VKA – zie behandeling VTE in de module "Initiële behandeling Veneuze Trombo-Embolie"). De medicamenteuze behandelduur wordt van tevoren vastgesteld. De internist of huisarts start ook de niet-medicamenteuze behandeling (eventueel compressief zwachtelen en compressiekous voorschrijven). Voor de behandeling door de huisarts in de eerste lijn bestaat de NHG standaard Diepe Veneuze Trombose en Longembolie (2015) (zie link NHG standaard bij aanverwante producten) en een [checklist voor behandeling DVT door de huisarts](#).

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een aangetoonde DVT kunnen na uitsluiten van exclusiecriteria thuis met antistollingsmedicatie starten, zoals ook is aangegeven in twee meta-analyses (Aussaoui, 2009; Anderson, 2009). Omdat voor het aantonen van een DVT aanvullend radiologisch onderzoek nodig is in het ziekenhuis is afstemming tussen de 1e en 2e lijn noodzakelijk.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Na introductie van laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) is in twee gerandomiseerde studies aangetoond dat de initiële behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) van het been met LMWH thuis even veilig en effectief is als de behandeling met ongefractioneerde heparine in het ziekenhuis (Koopman, 1996; Levine, 1996). In een derde (kleinere) studie zijn twee verschillende LMWH's bij de behandeling van DVT thuis en in het ziekenhuis vergeleken en werd eveneens de conclusie getrokken dat thuisbehandeling even veilig en effectief is (Boccalon, 1998). In deze drie gerandomiseerde studies is het aantal geëxcludeerde patiënten echter groot en start de thuisbehandeling deels in het ziekenhuis. Doordat de thuisbehandeling van DVT nu

bijna overal is ingevoerd, is het onwaarschijnlijk dat er nog grote gecontroleerde studies zullen volgen gericht op specifieke subgroepen die in de bovengenoemde studies zijn geëxcludeerd (Schraibman, 2005; Segal, 2003).

Een belangrijke controverse ten aanzien van leefregels bij patiënten met diepe veneuze trombose (DVT) betreft het risico op longembolie bij mobiliseren. Daarnaast zouden de effecten op korte termijn met betrekking tot symptomen en op langere termijn met betrekking tot de ontwikkeling van het posttrombotisch syndroom (PTS) een rol bij de medische besluitvorming kunnen spelen.

Het optreden van nieuwe, objectief vastgestelde longembolie bij mobilisatie is onderzocht in vier studies. In een niet-geblindeerde vergelijkende studie bij patiënten met proximale DVT werd onderzocht of een longembolie na acht tot tien dagen vaker optrad bij patiënten die behandeld werden met LMWH plus compressietherapie plus mobilisatie ($n=63$) dan bij patiënten die behandeld werden met LMWH plus compressietherapie plus bedrust ($n=59$) (Schellong, 1999). In twee andere, kleine, niet-geblindeerde studies bij patiënten met proximale DVT, werd onderzocht of een longembolie na negen dagen vaker optrad bij patiënten die behandeld waren met LMWH plus compressieve (niet-elastische) bandage en/of elastische kous plus mobilisatie ($n=30$ respectievelijk 36), dan bij patiënten die behandeld waren met LMWH plus bedrust ($n=15$ respectievelijk 17) (Partsch, 2000; Blättler, 2003). In een laatste niet-geblindeerde vergelijkend onderzoek bij patiënten met DVT van vena poplitea, vena femoralis of vena iliaca werd behandeling met LMWH plus vier dagen compressie (bandage of elastische kous) plus minimaal vier uur per dag rondlopen ($n=69$) vergeleken met behandeling met LMWH plus vier dagen bedrust ($n=60$) met het optreden van longembolieën als eindpunt (Aschwanden, 2001). In een studie traden geen longembolieën op (Boccalon, 1998). Als de resultaten van de drie andere studies gepoold worden (Koopman, 1996; Levine, 1996, Schraibman, 2005), dan levert dat 44/296 (15%) objectief vastgestelde longembolieën op (mobiel 27/162 versus immobiel 17/134), waarbij het gevonden verschil ten nadele van de mobiel behandelde groep statistisch niet significant is (gewogen risicoverschil 5% (95% BI: -3%, +13%), gewogen odds ratio 1.46 (95% BI: 0,75, 2,83). Alle gevallen van longembolie waren asymptomatisch.

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat bij patiënten met DVT van het been die behandeld worden met LMWH, mobilisatie met compressiekous of bandage, in vergelijking met bedrust, niet leidt tot een verhoogde kans op asymptomatische longembolie binnen vier tot tien dagen.

Zoeken en selecteren

Deze module is gebaseerd op het hoofdstuk Thuisbehandeling DVT uit de CBO richtlijn (CBO, 2008). De samenvatting van de literatuur is uit deze richtlijn overgenomen. De overwegingen zijn aangevuld met meer recente studies en nieuwe overwegingen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol* 2009;137:37-41.
- Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, Sealy C, Sunderji A. Ambulation after deep vein thrombosis: a systematic review. *Physiother Can* 2009;61:133-40.
- Aschwanden M, Labs KH, Engel H, et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;85:42-46.
- Blättler W, Partsch H. Leg compression and ambulation is better than bed rest for the treatment of acute deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2003;22(4): 393-400.
- Boccalon H, Elias A, Chale JJ, et al. Treatment of deep vein thrombosis at home: from theory to medical practice. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine* 1998;182(1): 101-15.
- Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin in hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin at home. *N Engl J Med* 1996;334(11): 682-7.
- Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2;334: 677-82.
- Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000;32:861-869.
- Schellong SM, Schwarz T, Kropp J, et al. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999;82(Suppl. 1): 127-129.
- Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *The Cochrane Library* (ISSN 1464-780X). *The Cochrane database of systematic reviews* 2005 Issue 3.
- Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW, et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety and costs. *The American Journal of Medicine* 2003;115:298-308.

Continueren antistolling na acute veneuze tromboembolie

Uitgangsvraag

Hoelang dient antistollingsbehandeling na een VTE te worden gecontinueerd?

Aanbeveling

Behandel patiënten met een eerste episode van VTE na een tijdelijke risicofactor gedurende drie maanden met antistollingstherapie.

Behandel patiënten met een eerste episode van idiopathische VTE gedurende tenminste drie maanden met antistollingstherapie. Continueer behandeling na 3 maanden, tenzij een hoog bloedingsrisico aanwezig is. Bij deze beslissing dient de patiënt nadrukkelijk betrokken te worden.

Behandel patiënten met een eerste episode van een idiopathische VTE en een te hoog bloedingsrisico gedurende drie maanden met antistollingstherapie.

Bij gebruik van apixaban en rivaroxaban kan worden overwogen om de dosering na 6 maanden aan te passen naar een lagere dosering.

Indien de behandeling wordt voortgezet, wordt geadviseerd om ieder jaar een heroverweging te maken.

Behandel patiënten met een recidief (idiopathisch of uitgelokte) VTE levenslang met antistollingstherapie.

Behandel patiënten met een hoog bloedingsrisico en een recidief VTE ten minste gedurende drie maanden met antistollingstherapie.

Geef bij het continueren van behandeling van VTE orale antistollingstherapie (DOAC en/of VKA) en niet acetylsalicylzuur. Alleen bij een contra-indicatie voor orale antistollingstherapie (bijvoorbeeld ernstige bloeding) kan overwogen worden om (langdurig) acetylsalicylzuur te geven, als patiënten geen contra-indicatie tegen acetylsalicylzuur hebben.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Uit de literatuuranalyse kunnen we concluderen dat een langdurige behandeling met antistolling lijkt te resulteren in een klinisch relevante vermindering van recidief VTE, ten opzichte van een kortdurende behandeling. Dit geldt voor behandeling met een VKA, DOACs en aspirine. Vergeleken met placebo, werden er in de studies naar DOAC en VKA de grootste vermindering van een recidief VTE gezien. Echter, een langdurige behandeling met antistolling lijkt, met uitzondering van apixaban, ook te leiden tot een verhoogd risico op ernstige bloedingen, ten opzichte van een kortdurende behandeling. Dit verschil is klinisch relevant voor een langdurige behandeling met een VKA en DOAC. Langdurige behandeling met aspirine lijkt te leiden tot een niet-klinisch relevante vermeerdering van risico op ernstige bloedingen. Langdurige behandeling met antistolling lijkt geen invloed te hebben op mortaliteit 'door alle oorzaken'. Dit geldt voor behandeling met een VKA, DOACs en aspirine.

De optimale behandelingsduur na acute VTE is van verschillende factoren afhankelijk. Tijdens behandeling is

het optreden van recidief VTE erg laag (Boutitie, 2011). Daartegenover staat het risico op ernstige bloedingen tijdens gebruik van VKA van 3% per jaar (Iorio, 2010). Dit risico is lager bij gebruik van DOACs (van de Hulle, 2014). Het risico van recidief VTE na het stoppen van behandeling bedraagt 30% na vijf jaar en hangt niet af van de initiële duur van behandeling, mits deze tenminste drie maanden is gegeven (Prandoni, 2007; Middeldorp, 2014; Couturaud 2015). Wel is het risico van recidief VTE verhoogd bij een behandeling korter dan drie maanden (Boutitie, 2011). Zodoende is het advies om een idiopathische VTE gedurende tenminste drie maanden te behandelen. Na de eerste drie maanden behandeling dient een individuele afweging gemaakt te worden van het bloedingsrisico. Om een inschatting te maken van het bloedingsrisico kan gebruik worden gemaakt van tabel 1. Tabel 1 is met kleine aanpassingen overgenomen uit de ACCP-richtlijn uit 2012. Tabel 1 geeft tevens een vergelijking van de ACCP-tabel en een andere bloeding risicoscores, de VTE-BLEED score.

In de ACCP-richtlijn werd een onderverdeling gemaakt in laag of hoog bloedingsrisico op basis van het aantal risicofactoren. De werkgroep is van mening dat deze indeling onvoldoende onderbouwd is en niet gevalideerd. Het is wel aannemelijk dat het bloedingsrisico toeneemt met het aantal aanwezige risicofactoren. Deze tabel is een hulpmiddel voor de arts om de afweging om antistolling te continueren, namelijk de balans tussen kans op recidief trombose bij stoppen en kans op bloeding bij continueren van antistolling, beter te maken. Bij een hoog risico op bloedingen kan worden overwogen om de antistollingsbehandeling te staken. Bij het gebruik van deze tabel moet worden opgemerkt dat patiënten met een hoog bloedingsrisico (bijvoorbeeld gemetastaseerde maligniteit (2 RF)) vaak ook een verhoogd risico hebben op een recidief trombose bij staken van de antistolling. Het blijft dus een afweging van de arts per individuele patiënt en de beslissing zal in samenspraak met de patiënt worden genomen. Indien de antistollingsbehandeling wordt voortgezet, verdient het de aanbeveling om ieder jaar een heroverweging te maken.

De ACCP risico tabel is een opsomming van risicofactoren voor bloeden die de ACCP richtlijn commissie heeft geïdentificeerd in de bestaande literatuur (Klok, 2020). Dit is dus niet een score die als zodanig ontwikkeld is. In de ACCP richtlijn wordt uitgegaan van een 'laag' risico als geen van de risicofactoren aanwezig is, een 'intermediair' risico als 1 risicofactor aanwezig is en een 'hoog' risico als twee of meer risicofactoren aanwezig zijn. De VTE-BLEED score is ontwikkeld in patiënten uit de RE-COVER studies, waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine in patiënten met veneuze trombo-embolie. De score is ontwikkeld om ernstige bloedingen te voorspellen tijdens 'chronische' antistollingsbehandeling. Van beide scores is aangetoond dat patiënten in de hoge risico categorieën inderdaad een hoger risico op bloedingen hebben, zowel in trialverband als in de klinische praktijk, en voor patiënten die worden behandeld met verschillende DOACs. Absolute risico's zijn moeilijk tot niet te destilleren uit de literatuur. In de regel hebben patiënten in de hoog risico categorie een 2-3 keer verhoogd risico op bloedingen ten opzichte van patiënten in de laag risico categorie. De ACCP-risicotabel en VTE-BLEED zijn nooit in studieverband gebruikt om behandelbeslissingen te maken. Daarom kunnen geen van beide gebruikt worden om voortgezette antistolling te onthouden aan patiënten in de hoog risico categorie. De ACCP-risicotabel en VTE-BLEED kunnen een algemene indruk geven van het risico op bloedingen, en zijn daarnaast nuttig om moduleerbare risicofactoren te identificeren, zoals bijvoorbeeld hypertensie, die dan behandeld kunnen worden om het risico op een bloeding te verlagen (Klok, 2020).

Tabel 1 Risicofactoren voor bloedingen (naar ACCP-richtlijn en VTE-BLEED score)

	ACCP risico tabel	VTE-BLEED (Klok, 2018)
Leeftijd ≥ 60 jaar		1,5 punten
Leeftijd > 65 jaar	1	
Leeftijd > 75 jaar	1	
Eerdere bloeding	1	1,5 punten
Actieve kanker	1	2 punten
Gemetastaseerde kanker	1	
Nierinsufficiëntie (eGFR < 60 ml/min)	1	1,5 punten
Leverfalen	1	
Trombocytopenie	1	
Eerder herseninfarct	1	
Diabetes	1	
Anemie	1	1,5 punten
Gebruik plaatjesremmers	1	
Slechte controle antistolling	1	
Comorbiditeit en afgenomen vitaliteit	1	
Recent trauma of operatie	1	
Frequent vallen	1	
Alcohol abusie	1	
NSAID gebruik	1	
Man met ongecontroleerde hypertensie (systole > 140 mm Hg)		1 punt
Risicoclassificatie		
Laag risico	0 risicofactoren	< 2 punten
Intermediair risico	1 risicofactor	
Hoog risico	≥ 2 risicofactoren	≥ 2 punten

Bij een recidief VTE is het risico van een nieuwe VTE na het wederom staken van antistolling hoog. Onderzoek heeft laten zien dat het risico niet beïnvloed wordt door het interval tussen de twee episodes (Van der Hulle, 2015). Het advies na een tweede idiopathische VTE is dan ook eenduidig: continueren van antistollingstherapie.

Bij een idiopathische VTE is het recidief risico op VTE hoog, wat voor de werkgroep de reden is om antistolling voor langer dan 3 maanden te adviseren. Dit is onafhankelijk van een (mogelijke) onderliggende erfelijke trombofiliefactor. Het beleid om niet te testen op erfelijke trombofiliefactoren blijft van kracht. Ook het testen op antifosfolipiden antistoffen is met betrekking tot de vraagstelling van duur van antistolling niet zinvol bij een VTE, omdat dit op zich niet de behandelduur zal beïnvloeden. Bepalen van antifosfolipiden

antistoffen is wel aangewezen indien een (voortgezette) behandeling met DOACs wordt overwogen (*zie ook module antifosfolipiden en antistolling*).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het doel van een langdurige behandeling met antistolling na het doormaken een VTE is het voorkomen van een recidiverende VTE. Het voordeel van deze behandeling voor de patiënt is dat de kans op recidief trombose afneemt. Een mogelijk nadeel van langdurige behandeling met antistolling is de toegenomen kans op bloedingen. Het is belangrijk om de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt te bespreken. Handreikingen hiervoor zijn te vinden in de module over communicatie met de patiënt (link: <https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten>).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De bewijskracht en de overwegingen komen veelal overeen met de vorige richtlijn (2016) en daarom worden er geen problemen verwacht met betrekking tot aanvaardbaarheid en implementatie.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Patiënt dient na initiële behandeling behandeld te worden met een DOAC of VKA daar er met die medicamenten de meeste ervaring is en de beste studie resultaten zijn. De duur van de behandeling is afhankelijk van meerdere factoren. Hierbij speelt de wens van de patiënt een belangrijke rol, maar het lijkt duidelijk dat een langdurige behandeling met een DOAC of VKA effectiever is dan een kortdurende behandeling. Een langdurige behandeling brengt wel meer risico met zich mee dat er een bloeding optreedt. Dit geldt niet voor apixaban. Deze bloedingen lijken echter niet levensbedreigend omdat het risico op overlijden tussen patiënten met een DOAC/VKA versus placebo niet duidelijk verschillen. Het gaat dan om patiënten met een 1^e presentatie van een VTE.

Onderbouwing

Achtergrond

De behandelingsduur van een acute veneuze trombo-embolie (VTE) met antistollingstherapie is afhankelijk van verschillende factoren. Patiënten met een uitgelokte VTE door een (belangrijke) risicofactor, zoals een langdurige operatie, hebben een lage kans van recidief (minder dan 3% per jaar) als de behandeling na 3 maanden wordt gestaakt (Iloro, 2010; Boutitie, 2011; Kearon, 2016). Ondanks een behandeling van drie tot zes maanden is er bij patiënten met een idiopathische (niet uitgelokte) VTE nog steeds een hoge kans op recidief trombose van 5 tot 10% in het eerste jaar na het stoppen van de antistollingstherapie tot cumulatief 30% na vijf jaar. De voortgezette behandeling met orale antistollingsmiddelen (direct werkende orale anticoagulantia (DOACs) en vitamine K-antagonisten (VKA)) leidt, afhankelijk van de voorgeschreven antistolling, tot meer bloedingen, wat de reden is dat de antistolling na een eerste episode van idiopathische VTE niet standaard wordt gecontinueerd.

Conclusies / Summary of Findings

VKA

Redelijk GRADE	Recidief VTE Gedurende antistollingstherapie is het risico op een recidief VTE laag. Het risico op een recidief VTE is waarschijnlijk verlaagd bij een langdurige behandeling (18 tot 24 maanden) met VKA vergeleken met een korte duur behandeling (3 tot 6 maanden). <i>Bronnen: (Middeldorp, 2014; Couturaud, 2015; Bradbury, 2019; Couturaud, 2019)</i>
Redelijk GRADE	Ernstige bloedingen Het risico op een ernstige bloeding is waarschijnlijk verhoogd voor patiënten die een langdurige behandeling met VKA krijgen vergeleken met patiënten die een korte termijn behandeling krijgen. <i>Bronnen: (Middeldorp, 2014; Couturaud, 2015; Bradbury, 2019; Couturaud, 2019)</i>
Laag GRADE	Mortaliteit Er lijkt geen verschil te zijn in het risico om te overlijden tussen patiënten met een lange of korte termijn behandeling met VKA. <i>Bronnen: (Middeldorp, 2014; Couturaud, 2015; Couturaud, 2019)</i>

DOACS

Hoog GRADE	Recidief VTE Het risico op een recidief VTE is verlaagd bij een langdurige behandeling (6 tot 12 maanden) met een DOAC, vergeleken met een placebo. <i>Bronnen: (Agnelli, 2013; Schulman, 2013; EINSTEIN, 2010; Weitz, 2017)</i>
Laag GRADE	Ernstige bloedingen Het risico van een ernstige bloeding is niet verhoogd voor patiënten die een langdurige behandeling met apixaban krijgen, vergeleken met patiënten die een korte termijn behandeling met apixaban krijgen. Het risico van een ernstige bloeding is verhoogd voor patiënten die een langdurige behandeling met rivaroxaban of dabigatran krijgen, vergeleken met patiënten die een korte termijn behandeling met rivaroxaban of dabigatran krijgen. <i>Bronnen: (Agnelli, 2013; Schulman, 2013; EINSTEIN, 2010; Weitz, 2017)</i>

Laag GRADE	Mortaliteit Er lijkt geen verschil te zijn in het risico om te overlijden tussen patiënten met een lange of korte termijn behandeling met DOACs. <i>Bronnen: (Agnelli, 2013; Schulman, 2013; EINSTEIN, 2010; Weitz, 2017)</i>

TAR

Redelijk GRADE	Recidief VTE Het risico op een recidief VTE lijkt verlaagd te zijn bij een lange termijn behandeling met aspirine vergeleken met een placebo. <i>Bronnen: (Becattini, 2012; Brighton, 2012)</i>

Redelijk GRADE	Ernstige bloedingen Het risico op een ernstige bloeding is enigszins verhoogd voor patiënten die een lange termijn behandeling met aspirine krijgen vergeleken met een placebo. <i>Bronnen: (Becattini, 2012; Brighton, 2012)</i>

Laag GRADE	Mortaliteit Er lijkt geen verschil te zijn in het risico om te overlijden tussen patiënten met een lange behandeling met aspirine of een placebo. <i>Bronnen: (Becattini, 2012; Brighton, 2012)</i>

Samenvatting literatuur

Vitamine K-antagonisten

Beschrijving studies

Een systematische literatuur review (Middeldorp, 2014) had tot doel om de literatuur samen te vatten ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid van de verschillende duur van behandeling met Vitamine K-antagonisten (VKA) in patiënten met symptomatische veneuze trombo-embolie. Er is in deze review systematisch gezocht tot oktober 2013. Studies zijn geïnccludeerd als ze voldeden aan de volgende criteria: gerandomiseerd, objectief vastgestelde VTE-patiënten, vergelijking tussen verschillende duur van behandeling met als uitkomst recidief trombose, ernstige bloedingen en mortaliteit, waarbij de uitkomst geblindeerd was vastgesteld. In totaal zijn er 11 gerandomiseerde trials geïnccludeerd (Agnelli, 2001; Agnelli, 2003; Eischer, 2009; Kearon, 1999; Kearon, 2004; Levine, 1995; Pinede, 2001; Ridker, 2003; Schulman, 1995; Schulman, 1997).

Voor het beantwoorden van de huidige uitgangsvraag is er een extra criterium gesteld; de initiële periode van behandeling is tenminste drie maanden. Vijf trials voldeden aan dit criterium (Agnelli, 2001; Agnelli, 2003; Eischer, 2009; Kearon, 1999; Ridker, 2003). Vanwege het doel van de review waren alleen trials van behandeling met VKA geïnccludeerd. In de studies werd een korte duur van behandeling (waarna VKA werd

gestopt) vergeleken met een lange duur van behandeling (variërend van drie additionele maanden VKA, negen maanden VKA, twee jaar VKA of oneindige behandeling met VKA). Het effect van duur van behandeling werd beoordeeld in de periode van stoppen met antistolling na een korte duur tot het stoppen van antistolling in de lange arm. De follow-up periode van start met VKA in de trial tot het doorzetten van VKA met een langere duur varieerde van zes tot dertig maanden. Drie van de vijf geïncludeerde trials hebben alleen patiënten met een spontane veneuze tromboembolie geïncludeerd. Er waren geen trials die een subgroep analyse hebben uitgevoerd bij tweede recidief trombose of longembolie in patiënten met een eerste recidief trombose. Data over antistollingsbehandeling met acetylsalicylzuur was niet beschikbaar (in elke trial werd VKA gegeven).

Daarnaast onderzochten drie RCT's de effecten van verlengde behandeling met VKA in patiënten die een eerste episode van niet uitgelokte VTE hebben doorgemaakt en behandeld zijn met antistolling voor ten minste 3 maanden. In de RCT van Couturaud (2015), de PADIS-PE studie, werden patiënten gerandomiseerd tot behandeling met warfarine (n=184) of placebo (n=187) voor de duur van 18 maanden, nadat ze gedurende 6 ononderbroken maanden met een Vitamine K-antagonist behandeld zijn geweest. In de EXACT-studie van Bradbury (2019), een niet-geblindeerde RCT, werden patiënten gerandomiseerd tot het continueren van de antistolling behandeling voor 24 maanden (n=139), of tot het staken van de antistolling behandeling (n=134), na een initiële behandeling van 3 maanden. In de dubbelblinde RCT van Couturaud (2019), de PADIS-DVT studie, werden patiënten gerandomiseerd tot behandeling met warfarine (n=50) of placebo (n=54) voor de duur van 18 maanden, na 6 maanden met een Vitamine K-antagonist behandeld te zijn geweest. Primaire uitkomstmaten in deze studies waren recidief VTE en ernstige bloedingen.

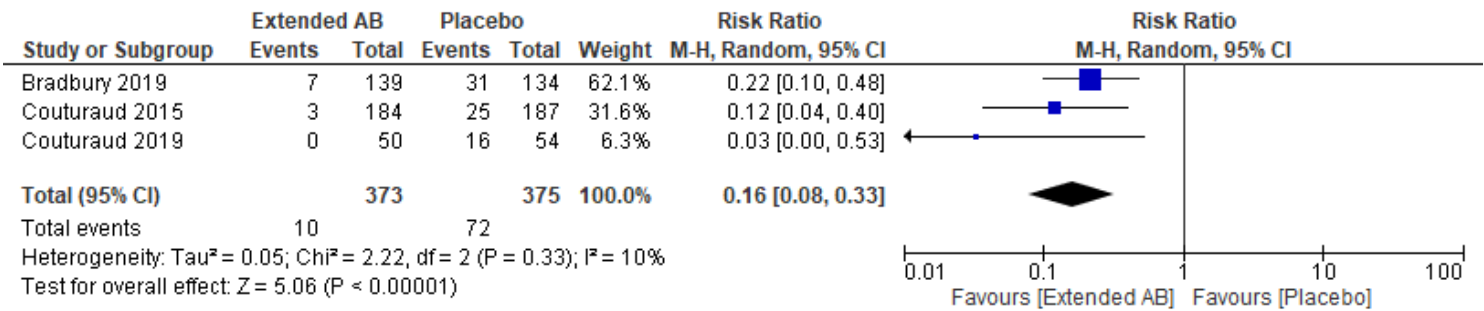
Resultaten

Recidief VTE

De vijf geïncludeerde trials in de review van Middeldorp (2014) (n=1297) hebben de uitkomst recidief VTE geëvalueerd. In totaal kregen 22 (3%) patiënten tijdens een lange duur van behandeling met VKA een recidief ten opzichte van 73 (11%) patiënten na een korte duur van behandeling. De kans op een recidief zes maanden tot 30 maanden na de VTE is 70% lager bij een lange duur van behandeling met VKA vergeleken met een korte duur (RR 0,30 (95%BI: 0,19 tot 0,48)). Drie trials includeerden alleen patiënten met een idiopathische VTE (n=937). Het effect was vergelijkbaar binnen deze subgroep (RR 0,29 (95%BI: 0,18 tot 0,48)).

Ook de studies van Bradbury (2019), Couturaud (2015) en Couturaud (2019) lieten zien dat een lange duur van behandeling met VKA, tussen 18 en 24 maanden, een klinisch relevante kleinere kans op recidief VTE geeft dan behandeling met placebo (RR 0,16 95%BI: 0,08 tot 0,33) (figuur 1).

Figuur 1 Kans op recidief VTE bij behandeling met VKA (18-24 maanden) vergeleken met placebo.

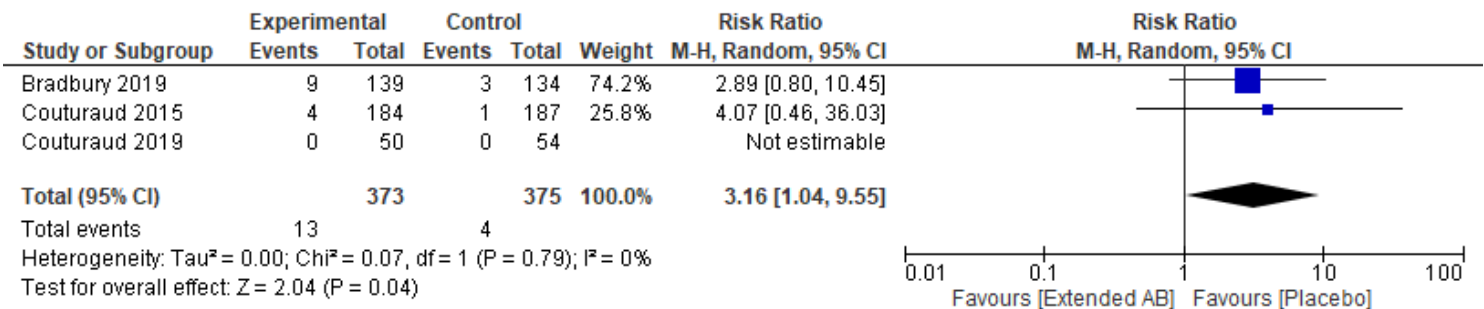


Ernstige bloedingen

Vier trials ($n=971$) geïnccludeerd in de review van Middeldorp (2014) hebben ernstige bloedingen geëvalueerd. In totaal hebben 13 (3%) patiënten tijdens een lange duur van behandeling met VKA een ernstige bloeding gekregen ten opzichte van drie (1%) patiënten na een korte duur. Het risico op ernstige bloedingen is hoger bij een lange duur van behandeling (RR 3,51 (95%BI: 1,17 tot 10,56)). Drie trials ($n=937$) hadden alleen spontane VTE geïnccludeerd. Aangezien het aantal patiënten voor de subgroep analyse bijna hetzelfde was, was het effect van lange duur van behandeling vergelijkbaar binnen patiënten met een idiopathische VTE (RR 3,59 (95%BI: 1,11 tot 11,63)).

Ook de studies Bradbury (2019) en Couturaud (2015) lieten zien dat een lange duur van behandeling met VKA, tussen 18 en 24 maanden, resulteert in een grotere kans op ernstige bloedingen dan behandeling met placebo (RR 3,16 (95%BI: 1,04 tot 9,55) (figuur 2).

Figuur 2 Kans op ernstige bloedingen bij behandeling met VKA (18-24 maanden) vergeleken met placebo



In de studie van Couturaud (2019) zijn er in de 18 maanden-durende behandelperiode geen bloedingen opgetreden in de zowel de interventie- als de placebogroep.

Mortaliteit

Twee trials ($n=670$) geïnccludeerd in Middeldorp (2014) hebben data over het aantal overleden patiënten tijdens follow-up. Vijf (1%) patiënten tijdens lange duur van behandeling met VKA zijn overleden en 11 (3%) patiënten na korte duur van behandeling (RR 0,46 (95%BI: 0,16 tot 1,30)). Deze twee trials hebben alleen patiënten met idiopathische VTE geïnccludeerd.

Couturaud (2015) rapporteerde na de 18 maanden behandelperiode twee sterfgevallen door andere oorzaken dan veneuze trombo-embolie of ernstige bloeding in de behandelgroep en twee in de

placebogroep (HR 1,32 (95%BI: 0,19 tot 9,35)). In de studie van Couturaud (2019) is er na de 18 maanden durende behandelperiode één sterfgeval door andere oorzaken dan veneuze trombo-embolie of ernstige bloeding in de placebogroep en geen in de behandelgroep.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **recidief VTE** is met één niveau verlaagd naar redelijk, vanwege potentiële bias door open-label trials en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events). De bewijskracht voor **ernstige bloedingen** is met één niveau verlaagd naar redelijk, vanwege potentiële bias door open-label trials en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events). De bewijskracht voor **mortaliteit** is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege inconsistentie in de resultaten tussen trials en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events).

DOAC's

Beschrijving studies

De dubbelblinde gerandomiseerde studie van Agnelli (2013) had tot doel de effectiviteit en veiligheid van apixaban te onderzoeken als verlengde behandeling voor VTE. Patiënten met VTE die een 6 tot 12 maanden durende antistollingstherapie hadden afgerond werden gerandomiseerd, in een 1:1:1 ratio, tot het ontvangen van 2,5 mg apixaban (n=840), 5 mg apixaban (n=813), of placebo (829), tweemaal daags gedurende 12 maanden. De belangrijkste uitkomstmaten waren recidief VTE en bloedingen.

In de studie van Schulman (2013) worden twee gerandomiseerde studies beschreven; één vergelijkt dabigatran met warfarine, en de andere studie vergelijkt dabigatran met placebo. In deze module zullen alleen de resultaten van de studie naar dabigatran versus placebo worden meegenomen. Patiënten met een VTE die voor tenminste 3 maanden met antistolling zijn behandeld, zijn gerandomiseerd tot behandeling met dabigatran (150 mg, tweemaal daags, n=681) of placebo (n=662), gedurende 6 maanden. De belangrijkste uitkomstmaten waren recidief VTE en bloedingen.

De dubbelblinde RCT EINSTEIN studie (Bauersachs, 2010) beschrijft twee gerandomiseerde studies: een vergelijking tussen rivaroxaban en enoxaparine gevolgd door een VKA, en een vergelijking tussen rivaroxaban en placebo (EINSTEIN–Extension study; the Continued Treatment Study). In deze module zullen alleen de resultaten van de laatstgenoemde vergelijking worden meegenomen. Patiënten met een bevestigde symptomatische DVT of longembolie die gedurende 6 of 12 maanden waren behandeld met een Vitamine K-antagonist of rivaroxaban, werden willekeurig toegewezen om de behandeling met rivaroxaban, 20 mg eenmaal daags (n=602) of placebo (n=594) voort te zetten gedurende 6 tot 12 maanden. De primaire uitkomstmaat was symptomatisch recidief VTE. De EINSTEIN CHOICE studie (Weitz, 2017) onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van twee doses rivaroxaban in vergelijking met die van aspirine voor de langdurige behandeling van veneuze trombo-embolie tot 1 jaar na de eerste 6 tot 12 maanden behandeling. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan behandeling met rivaroxaban 20mg (n=1107), rivaroxaban 10mg (n=1127), of aan behandeling met aspirine 100mg (n=1131), gedurende maximaal 12 maanden. De belangrijkste uitkomstmaten waren symptomatisch recidief VTE en bloedingen.

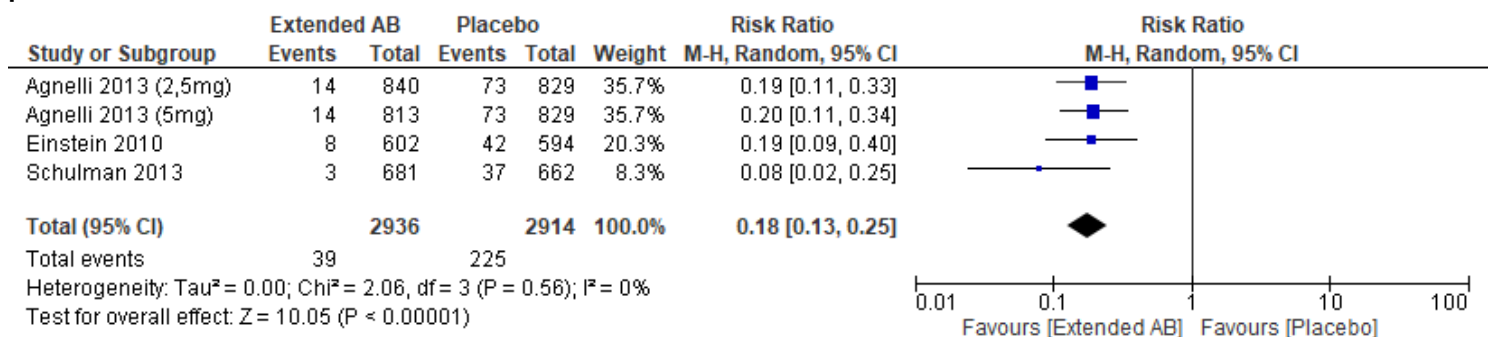
Resultaten

Recidief VTE

Drie studies onderzochten de kans op recidief VTE na verlengde behandeling met een DOAC, van 6 tot 12 maanden. Een verlengde behandeling met apixaban leidde tot een risicoreductie van 81% ten opzichte van placebo (dosis 2dd 2,5mg RR 0,19 (95%BI: 0,11 tot 0,33; dosis 2dd 5mg RR 0,20 (95%BI: 0,11 tot 0,34) (Agnelli, 2013). De kans op een recidief was 92% lager bij een lange duur van behandeling met dabigatran vergeleken met placebo (RR 0,08 95%BI: 0,02 tot 0,25) (Schulman, 2013). Ook verlengde behandeling met rivaroxaban leidde tot een (81%) lagere kans op symptomatisch recidief VTE in vergelijking met placebo (HR 0,19 (95%BI: 0,09 tot 0,40) (EINSTEIN, 2010).

Gezamenlijk leidden de DOACs tot een klinisch relevante risicoreductie van 82% (RR 0,18 (95%BI: 0,13 tot 0,25), zie figuur 3)

Figuur 3 Kans op recidief VTE bij verlengde behandeling met DOAC (6-12 maanden) vergeleken met placebo

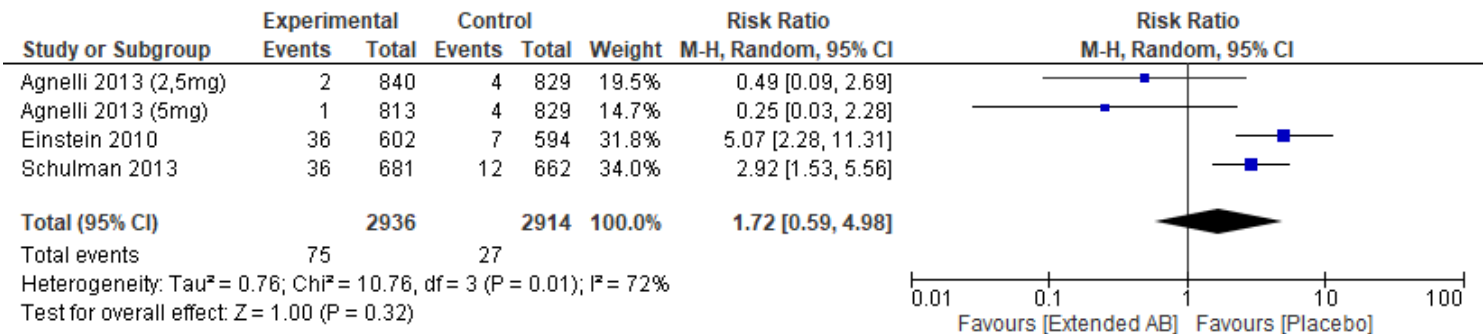


De EINSTEIN CHOICE studie (Weitz, 2017) vond een lagere kans op recidief VTE welke klinisch relevant is, bij behandeling met rivaroxaban (66% en 74% voor 20 en 10 mg rivaroxaban), dan bij behandeling met aspirine (HR rivaroxaban 20mg versus aspirine: 0,34; (95%BI: 0,20 tot 0,59); HR rivaroxaban 10mg versus aspirine: 0,26, (95%BI: 0,14 tot 0,47)).

Ernstige bloedingen

Drie studies onderzochten de kans op ernstige bloedingen na verlengde behandeling met een DOAC, van 6 tot 12 maanden. In de studie, waarin twee doses apixaban tegenover placebo werd onderzocht, werd bij geen van de doses apixaban een grotere kans op ernstige bloeding gezien in vergelijking tot placebo (Agnelli, 2013). Wel werd een grotere kans op niet ernstige bloeding gezien met apixaban dan met placebo. In de studies, waarin dabigatran en rivaroxaban respectievelijk werden vergeleken met placebo, werd een statistisch niet significant grotere kans op ernstige bloeding gezien. De verschillende DOACs gecombineerd leidde tot een niet significant grotere kans op ernstige bloedingen bij een verlengde behandeling in vergelijking met placebo (RR 1,72 (95%BI: 0,59 tot 4,98), zie figuur 4) (Agnelli, 2013; Schulman, 2013; EINSTEIN, 2010).

Figuur 4 Kans op ernstige bloedingen bij verlengde behandeling met DOAC (6-12 maanden) vergeleken met placebo



De EINSTEIN CHOICE studie (Weitz, 2017) vond geen verschil in kans op ernstige bloedingen tussen behandeling met rivaroxaban (20mg of 10mg eenmaal daags) en behandeling met aspirine (HR rivaroxaban 20mg versus aspirine: 2,01 (95%BI: 0,50 tot 8,04), HR rivaroxaban 10mg versus aspirine: 1,64, (95%BI: 0,39 tot 6,84)).

Mortaliteit

In de studie van Agnelli (2013) was het sterftcijfer, door welke oorzaak dan ook, lager in de behandelgroep (1,7% in de placebogroep, vergeleken met 0,8% en 0,5% in respectievelijk de 2,5 mg tweemaal daags en 5 mg tweemaal daags apixaban-groepen). Schulman (2013) rapporteerde 17 (1,2%) sterfgevallen in de dabigatran-groep en 19 (1,3%) in de placebogroep (HR 0,90 (95%BI 0,47 tot 1,72)). In de studie van EINSTEIN (2010) werd 1 (0,2%) sterfgeval gerapporteerd in de rivaroxaban-groep en 2 (0,3%) in de placebogroep.

In de EINSTEIN CHOICE studie (Weitz, 2017) was het sterftcijfer in derivaroxaban 20mg-groep 0,7%, in de rivaroxaban 10mg-groep 0,2%, en in de aspirine-groep 0,6%.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **recidief VTE** is niet verlaagd. De bewijskracht voor **ernstige bloedingen** is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege inconsistentie (tegenstrijdigheid in de resultaten tussen de trials) en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events). De bewijskracht voor **mortaliteit** is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events).

Aspirine (TAR)

Beschrijving studies

In de dubbelblinde studie van Becattini (2012) werden patiënten met de allereerste niet-uitgelokte VTE, die 6 tot 18 maanden behandeling met orale anticoagulantia hadden ondergaan, willekeurig toegewezen aan aspirine, 100 mg per dag ($n=205$) of placebo ($n=197$) gedurende 2 jaar, met de mogelijkheid tot verlenging van de studiebehandeling. De primaire uitkomstmaten waren recidief VTE en bloedingen.

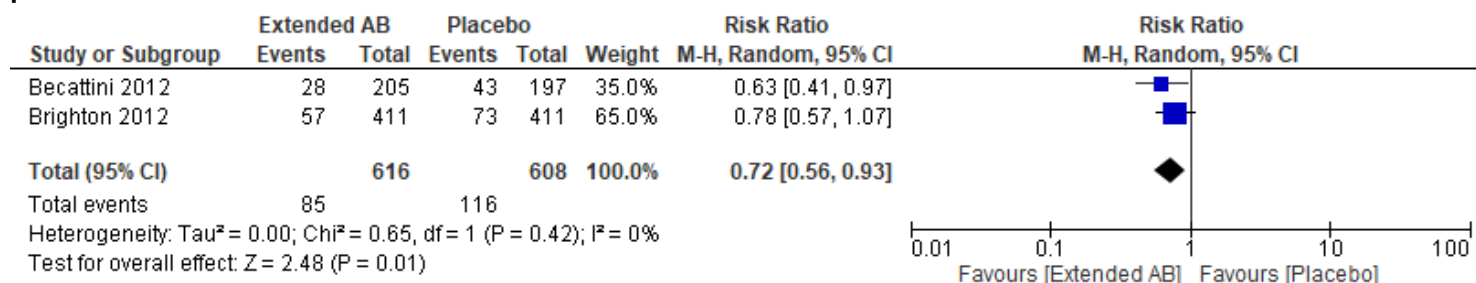
In de RCT van Brighton (2012) werden patiënten die een initiële antistollingstherapie (≤ 26 weken of > 26 weken) hadden voltooid na een eerste episode van niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie, willekeurig toegewezen aan aspirine, 100 mg per dag ($n=411$), of placebo ($n=411$) gedurende maximaal 4 jaar (minimaal 2 jaar). De primaire uitkomstmaat was een recidief VTE.

Resultaten

Recidief VTE

Een verlengde behandeling met aspirine (100mg) leidt tot een klinisch relevant lagere kans (28%) op recidief VTE in vergelijking met placebo (RR 0,72 (95%BI: 0,56 tot 0,93), zie figuur 5) (Becattini, 2012; Brighton, 2012).

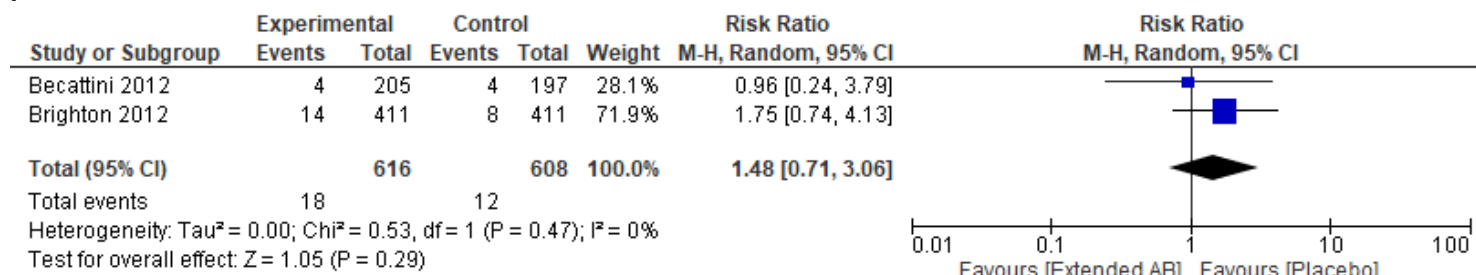
Figuur 5 Kans op recidief VTE bij verlengde behandeling met aspirine (6-18 maanden) vergeleken met placebo



Ernstige bloedingen

Verlengde behandeling met aspirine (100mg, gedurende 2 jaar) leidt tot een enigszins verhoogde kans op ernstige bloedingen in vergelijking met placebo (RR 1,48 (95%BI: 0,71 tot 3,06), zie figuur 6) (Becattini, 2012; Brighton, 2012).

Figuur 6 Kans op ernstige bloedingen bij verlengde behandeling met aspirine (2 jaar) vergeleken met placebo



Mortaliteit

In de studie van Becattini (2012) zijn 6 patiënten in de aspirine-groep (2,9%) en 5 patiënten in de placebogroep (2,5%) overleden gedurende de 24 maanden durende behandelperiode. Brighton (2012) rapporteerde 16 (3,9%) sterfgevallen in de aspirine-groep en 18 (4,3%) in de placebogroep.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat **recidief VTE** is met één niveau verlaagd naar redelijk vanwege het kleine aantal studies. De bewijskracht voor **ernstige bloedingen** is met één niveau verlaagd naar redelijk, vanwege imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events). De bewijskracht voor **mortaliteit** is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege imprecisie (laag aantal events).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

Wat zijn de effecten van langdurige antistollingsbehandeling (continueren) in vergelijking met een antistollingsbehandeling van korte duur in patiënten met een eerste VTE op recidief trombose, bloedingen en mortaliteit?

P: patiënten met een eerste VTE;

I: continueren van antistollingsbehandeling > 3 maanden;

C: antistollingsbehandeling $\leq$ 3 maanden of placebo;

O: recidief VTE, bloedingen, mortaliteit.

Hierbij beschouwt men > 3 maanden als lange duur antistolling en $\leq$ 3 maanden als korte duur antistolling. Het effect van duur van antistollingsbehandeling zal binnen de volgende subgroepen worden geëvalueerd: patiënten met een idiopathische trombose, patiënten met een recidief trombose, en behandeling met acetylsalicylzuur.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte symptomatische recidief veneuze trombo-embolie (VTE) en bloedingen (majeure/ernstige) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten, en mortaliteit een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- recidief trombose: symptomen in combinatie met een toename van een intraluminaal vullingsdefect op een venogram; een nieuw intraluminaal vullingsdefect of een toename van tenminste 4 mm op een echo-duplex onderzoek, ten opzichte van een eerder echografisch onderzoek;
- recidief longembolie: symptomen in combinatie met een toename van een intraluminaal vullingsdefect op een CT pulmonalis angiografie; een nieuw perfusie-ventilatie mismatch defect op een V-Q longscan;
- bloedingen: bloedingen werden ingedeeld als ernstig bij intracraniale of retroperitoneale bloedingen, bloedingen waarvoor transfusie nodig was, of leidde tot interruptie van antistollingsbehandeling of operatie of fatale bloedingen. Alle andere bloedingen werden geclassificeerd als niet ernstige klinisch relevante bloedingen.

Een verschil van ten minste 25% in relatief risico werd gedefinieerd als een klinisch relevant verschil (per default, er was geen literatuur beschikbaar om de beslissing te onderbouwen).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen op 29 januari 2015 gezocht naar reviews en RCT's.

De literatuurzoekactie naar systematische reviews leverde 237 resultaten op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: reviews die systematisch hebben gezocht naar gerandomiseerde trials relevant voor de uitgangsvraag. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 27 artikelen

voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 26 artikelen geëxcludeerd (zie exclusietabel) en één artikel definitief geselecteerd. Een systematische review met 11 geïnccludeerde trials is opgenomen in de literatuuranalyse (zie de evidence tabel).

De literatuurzoekactie naar RCTs leverde 416 resultaten op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend onderzoek naar duur van antistollingsbehandeling met een van de genoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie drie studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens drie studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en geen studie definitief geselecteerd.

Aanvullend is er op 21 januari 2020 systematisch gezocht in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) met relevante zoektermen naar systematische reviews en RCT's over de verlengde behandeling van VTE met antistolling die vanaf 2015 zijn verschenen. De literatuuractie naar systematische reviews leverde 271 resultaten op. Op basis van titel en abstract werden er geen systematische reviews geïnccludeerd. Op basis van titel en abstract werden er 10 RCT's voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 5 studies geëxcludeerd, en 5 studies definitief geïnccludeerd. Tevens werden er 5 RCT's geïnccludeerd in de literatuuranalyse die in de oorspronkelijke module uit 2016 slechts in de overwegingen zijn beschreven. Deze studies adresseren de verlengde behandeling met DOAC's en met aspirine. Uiteindelijk zijn er 1 systematische review en 10 RCT's geïnccludeerd in de literatuuranalyse.

Resultaten

11 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 24-11-2021

Beoordeeld op geldigheid: 15-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al., Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368(8):699-708.

Andreozzi, G. M., Bignamini, A. A., Davì, G., Palareti, G., Matuška, J., Holý, M.,... & Andrei, L. D. (2015). Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circulation, 132(20), 1891-1897.

Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;366(21):1959-1967.

Boutitie FP, Schulman S, Agnelli G, et al. Influence of preceding duration of anticoagulant therapy and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping therapy: analysis of individual participant's data from seven trials. BMJ. 2011;342:d3036.

Bradbury, C., Fletcher, K., Sun, Y., Heneghan, C., Gardiner, C., Roalfe, A.,... & Hobbs, F. R. (2020). A randomised controlled

- trial of extended anticoagulation treatment versus standard treatment for the prevention of recurrent venous thromboembolism (VTE) and post-thrombotic syndrome in patients being treated for a first episode of unprovoked VTE (the ExACT study). *British Journal of Haematology*, 188(6), 962-975.
- Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367(21):1979-1987.
- Buller HR, Edoxaban versus warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2014;370(1):80-1.
- Couturand F, Sanchez O, Pernod G, et al. Two years versus six months of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked pulmonary embolism. The PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:31-40.
- Couturaud, F., Pernod, G., Presles, E., Duhamel, E., Jegou, P., Provost, K.,... & Bressollette, L. (2019). Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. *haematologica*, 104(7), 1493-1501.
- Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000467.
- Einstein Investigators. (2010). Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 363(26), 2499-2510.
- ESC Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), Konstantinides SV, Torbicki A, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2014.
- Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):1028-35. doi: 10.1111/jth.12923. Epub 2015 May 10
- Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710-1716.
- de Jong, L. A., Gout-Zwart, J. J., Stevanovic, J., Rila, H., Koops, M., Huisman, M. V., & Postma, M. J. (2018). Extended treatment with apixaban for venous thromboembolism prevention in the Netherlands: clinical and economic effects. *TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis*, 2(3), e315.
- Kämpfen P, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, Osterwalder J, Frauchiger B, Matter CM, Kucher N, Cornuz J, Banyai M, Egloff M, Aschwanden M, Bounameaux H, Rodondi N, Aujesky D. Risk of falls and bleeding in elderly patients with acute venous thromboembolism. *J Intern Med*. 2014 Oct;276(4):378-86.
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H.,... & Moores, L. (2016). Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 149(2), 315-352.
- Klok, F. A., & Huisman, M. V. (2020). How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 135(10), 724-734.
- Klok, F. A., Barco, S., & Konstantinides, S. V. (2018). Evaluation of VTE-BLEED for predicting intracranial or fatal bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *European Respiratory Journal*, 51(4).
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146-53.
- Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD001367.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al., D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17):1780-1789.
- Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost*. 2000;84(5):805-810.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199-205.
- Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008;179:417-426.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al., Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368(8):709-718.

Van der Hulle, T., Kooiman, J., Den Exter, P. L., Dekkers, O. M., Klok, F. A., & Huisman, M. V. (2014). Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 12(3), 320-328.

Van der Hulle T, Tan M, den Exter PL, et al. Recurrence risk after anticoagulant treatment of limited duration for late, second venous thromboembolism. Haematologica. 2015;100(2):188-93.

Weitz, J. I., Lensing, A. W., Prins, M. H., Bauersachs, R., Beyer-Westendorf, J., Bounameaux, H.,... & Freitas, M. C. (2017). Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. New England Journal of Medicine, 376(13), 1211-1222.

Behandeling oppervlakkige tromboflebitis

Uitgangsvraag

Wat is de beste behandeling voor een oppervlakkige tromboflebitis van het been?

Aanbeveling

Behandel patiënten met een oppervlakkige tromboflebitis (echografisch ≥ 5 cm, localisatie boven de knie, ten hoogste 3 cm af van de sapheno-femorale inmonding, ernstige symptomen, betrokkenheid van de vena saphena magna of parva, eerder doorgemaakte VTE of oppervlakkige tromboflebitis, actieve maligniteit en recente operatie) van het been met anticoagulantia gedurende zes weken (bij voorkeur met Fondaparinux 1 dd 2,5 mg).

Als alternatief kan worden overwogen om rivaroxaban 1 dd 10 mg toe te dienen gedurende 6 weken.

Als alternatief kan LMWH worden overwogen in een hoog profylactische dosering gedurende 6 weken.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Fondaparinux

Op basis van de literatuur lijkt het waarschijnlijk dat een behandeling met fondaparinux het risico op de cruciale uitkomstmaten symptomatische VTE en uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis verlaagt ten opzichte van een placebo (redelijk GRADE). Over het effect van fondaparinux versus rivaroxaban op de cruciale uitkomstmaten zijn we onzeker, vanwege het geringe aantal events en tekortkomingen in de studieopzet. Dit resulteerde in een zeer laag GRADE.

LMWH

De studies naar LMWH werden ook beperkt vanwege het geringe aantal events en tekortkomingen in de studieopzet. De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten symptomatische VTE en uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis varieerde van laag tot zeer laag voor de vergelijkingen tussen LMWH en diverse andere interventies.

Elastische kousen

Op basis van de literatuur kunnen we geen uitspraak doen over het effect van elastische steunkousen op de cruciale uitkomstmaat uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis (zeer laag GRADE). De bewijskracht van de resultaten uit deze studie wordt beperkt door het geringe aantal events en tekortkomingen in de studieopzet.

Overige vergelijkingen

De bewijskracht van de resultaten van de studie naar een behandeling met NSAIDs versus placebo op de cruciale uitkomstmaten werd beperkt door het geringe aantal events en tekortkomingen in de studieopzet (laag GRADE).

De overall bewijskracht voor de antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis is hiermee zeer laag. Er is duidelijk sprake van een kennislacune.

Er zijn vele studies verricht naar de optimale antistollingsbehandeling van oppervlakkige tromboflebitis. In de ACCP-richtlijn van 2012 wordt soms ook een expectatief beleid geadviseerd. Er is een aantal situaties die pleit voor het gebruik van antistolling: uitgebreide oppervlakkige tromboflebitis (arbitrair echografisch ≥ 5 cm), boven de knie gelokaliseerd, ten hoogste 3 cm af van de sapheno-femorale inmonding, ernstige symptomen, betrokkenheid van de vena saphena magna, eerder doorgemaakte VTE of oppervlakkige tromboflebitis, actieve maligniteit en recente operatie (ACCP, 2012). In verschillende onderzoeken zijn behandelingen met elkaar vergeleken. Van geen enkele behandeling worden ernstige bijwerkingen gemeld en er waren wat dit aspect betreft geen verschillen tussen de diverse behandelmethoden. De studies waren echter mogelijk te klein om de incidentie van weinig voorkomende bijwerkingen te onderzoeken. De complicaties die kunnen optreden bij gebruik van antistolling in welke vorm dan ook is/zijn bloedingen.

In de SURPRISE studie (Beyer-Westendorf, 2017) werd fondaparinux vergeleken met rivoraxaban. Deze studie includeerde patiënten met een hoog-risico op trombo-embolische complicaties. In de rivaroxaban groep werden meer relevante bloedingen gevonden in vergelijking met fondaparinux groep ($< 1\%$ versus 3% ; HR: 6,1 (95%BI: 0,70 tot 50,3%). In de CALISTO-studie (Decousus, 2010) is fondaparinux vergeleken met placebo. In beide groepen werd bij één patiënt een majeure bloeding gevonden gedurende de studie ($< 1\%$).

Er zijn in diverse studie verschillende soorten LMWH gebruikt. Er wordt vanuit gegaan bij ons advies dat deze uitwisselbaar zijn, net als bij behandeling van DVT en longembolie. De verschillende LMWHs die in Nederland verkrijgbaar zijn, zijn niet geregistreerd voor de indicatie 'oppervlakkige tromboflebitis'.

Uit de literatuur werd niet duidelijk in hoeverre bij (sommige) patiënten met oppervlakkige tromboflebitis volstaan zou kunnen worden met compressieve bandages of kousen. Compressieve therapie vormde in de gerefereerde studies vaak onderdeel van de behandeling, maar gedetailleerde informatie over type compressie ontbrak. Over dit onderwerp zijn echter geen gerandomiseerde, gecontroleerde studies bekend.

Dosering

In de beschreven studies liepen doseringen (profylactische dosering, therapeutische vaste dosering, therapeutische dosering op basis van lichaamsgewicht) en behandelduur (zes tot 12 tot 30 dagen) nogal uiteen. Cosmi (2012) hebben een studie uitgevoerd naar de duur en dosis van LMWH voor de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis. Zij randomiseerden meer dan 600 patiënten naar tien dagen intermediaire dosering (8500 E parnaparin 1 dd sc), 30 dagen intermediaire dosering (tien dagen 8500 E en 20 dagen 6400 E parnaparine 1 dd sc) of 30 dagen profylactische dosering LMWH (parnaparine 4250 E 1 dd sc). Het primaire eindpunt was asymptomatische of symptomatische DVT, recidief oppervlakkige tromboflebitis of lokale uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis na 33 dagen. De belangrijkste conclusie was dat 30 dagen behandeling beter was dan tien dagen behandeling en dat de intermediaire dosering voor 30 dagen beter was dan de profylactische dosering (Cosmi, 2012). Uit een dubbelblinde RCT bleek dat therapeutisch gedoseerd LMWH niet beter was dan profylactisch gedoseerd LMWH, al trad het eindpunt tijdens behandeling met profylactische dosering vaker op dan met therapeutische dosering LMWH, maar werd dit

teniet gedaan door meer eindpunten na stoppen in de groep met de therapeutische dosis (Vesalio, 2005). Parnaparine is niet geregistreerd in Nederland en doseringen zijn niet direct vergelijkbaar met de andere LMWHs die zijn geregistreerd in Nederland.

De aanbevolen dosering LMWH is niet eenduidig uit de gerapporteerde studies af te leiden. De (hoog) profylactische dosering die in meerdere studies is gebruikt lijkt even effectief als hogere dosering en geeft weinig bloedingscomplicaties. De vergelijkbare (hoog-profylactische) doseringen van in Nederland geregistreerde LMWHs zijn: dalteparine 1 dd 5000 E s.c., enoxaparine 1 dd 40 mg s.c., nadroparine 1 dd 5700 E s.c., tinzaparine 1 dd 4500 aXa E s.c.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De belangrijkste doelen voor patiënt en verzorgers is dat de tromboflebitis zich niet uitbreidt en het liefst weer verdwijnt. Daarbij is het belangrijk dat de pijn onder controle gehouden kan worden. Er is weinig twijfel over het nut van gebruik van LMWH voor de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis. Dat gezegd hebbende er kunnen nadelen aan kleven; 1. De patiënt (of diens verzorger) moet injecteren 2. De behandeling kan resulteren in haematomen rondom de insteekopeningen. De voorkeur van de patiënt zal in het algemeen zijn dat hij niets hoeft te doen en dat zal ook mogelijk zijn bij een tromboflebitis kleiner dan 5 cm.

Het is belangrijk om de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt te bespreken. Handreikingen hiervoor zijn te vinden in de module over communicatie met de patiënt (<https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten>).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er worden geen problemen verwacht met de aanvaardbaarheid en implementatie aangezien de behandeling bijna ongewijzigd is ten opzichte van de vorige versie van de richtlijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Oppervlakkige tromboflebitis, of superficiële veneuze trombose (OVT of SVT) genoemd, is een aseptische ontstekingsreactie ten gevolge van trombusvorming in een oppervlakkige vene. In deze richtlijn zal de term oppervlakkige tromboflebitis worden gebruikt. Er zijn diverse behandelingen beschreven. Het doel van behandeling is het verminderen van lokale klachten, het voorkomen van uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis naar veneuze trombo-embolie (VTE) en het voorkomen van een recidief. Ook wordt soms een expectatief beleid gevoerd (ACCP, 2012). Er is echter nog steeds onduidelijkheid over de beste behandeling van oppervlakkige tromboflebitis.

Conclusies / Summary of Findings

Fondaparinux versus placebo

Redelijk GRADE	Symptomatische VTE Het is waarschijnlijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch ≥ 5 cm) met fondaparinux het risico op symptomatische VTE verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. <i>Bronnen: (Decousus, 2010)</i>
Redelijk GRADE	Uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis Het is waarschijnlijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch ≥ 5 cm) met fondaparinux het risico op uitbreiding van oppervlakkige tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. <i>Bronnen: (Decousus, 2010)</i>
Redelijk GRADE	Recidief oppervlakkige tromboflebitis Het is waarschijnlijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch ≥ 5 cm) met fondaparinux het risico op recidief oppervlakkige tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. <i>Bronnen: (Decousus, 2010)</i>
- GRADE	Bloedingen Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op een bloeding bij behandeling bij oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux in vergelijking met placebo.

Fondaparinux versus DOAC

Zeer laag GRADE	Symptomatische VTE Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux op het ontwikkelen van een VTE in vergelijking met een behandeling met rivaroxaban. <i>Bronnen: (Beyer-Westendorf, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	Uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux op het ontwikkelen van een uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis in vergelijking met een behandeling met rivaroxaban. <i>Bronnen: (Beyer-Westendorf, 2017)</i>

Zeer laag GRADE	Recidief oppervlakkige tromboflebitis Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux op het ontwikkelen van een recidief van de oppervlakkige tromboflebitis in vergelijking met een behandeling met rivaroxaban. <i>Bronnen: (Beyer-Westendorf, 2017)</i>

Zeer laag GRADE	Bloedingen Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux op het ontwikkelen van bloedingen bij patiënten in vergelijking met een behandeling met rivaroxaban. <i>Bronnen: (Beyer-Westendorf, 2017)</i>

LMWH versus placebo

Laag GRADE	Symptomatische VTE Het zou kunnen dat een profylactische of therapeutische antitrombotische behandeling (8 tot 12 dagen) van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch $\geq 5\text{cm}$) met LMWH het risico op symptomatische VTE verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. Het zou kunnen dat er na 3 maanden geen verschil is tussen een antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH versus placebo. <i>Bronnen: (Stenox group, 2003)</i>

Laag GRADE	Uitbreiding en/of recidief oppervlakkige tromboflebitis Het zou kunnen dat een profylactische of therapeutische antitrombotische behandeling (8 tot 12 dagen) van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch $\geq 5\text{cm}$) met LMWH het risico op uitbreiding en recidief van oppervlakkige tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. <i>Bronnen: (Stenox group, 2003)</i>

Geen GRADE	Bloedingen Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over bloedingsrisico's bij profylactische of therapeutische antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH in vergelijking met een behandeling met placebo.

LMWH versus NSAID

Laag GRADE	Symptomatische VTE Het zou kunnen dat het effect van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH op het ontwikkelen van een symptomatische VTE niet verschilt van het effect van een behandeling met NSAIDs. <i>Bronnen: (Stenox group, 2003; Titon, 1994)</i>
Laag GRADE	Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis Het zou kunnen dat het effect van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH op het ontwikkelen van een progressie/recidief oppervlakkige tromboflebitis niet verschilt van het effect van een behandeling met NSAIDs. <i>Bronnen: (Rathbun, 2012; Stenox group, 2003; Titon, 1994)</i>
- GRADE	Bloedingen Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH in vergelijking met een behandeling met NSAIDs.

LMWH versus chirurgie

Zeer laag GRADE	Symptomatische VTE Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH op het ontwikkelen van een VTE in vergelijking met chirurgische behandeling. <i>Bronnen: (Lozano, 2003)</i>
Zeer laag GRADE	Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH op het ontwikkelen van lokale uitbreiding/recidief tromboflebitis in vergelijking met chirurgische behandeling. <i>Bronnen: (Lozano, 2003)</i>
- GRADE	Bloedingen Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling bij oppervlakkige tromboflebitis met LMWH in vergelijking met chirurgische behandeling.

Therapeutische kousen

Zeer laag GRADE	Symptomatische VTE Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH + elastische kousen op het ontwikkelen van een symptomatische VTE in vergelijking met een behandeling van alleen elastische kousen. <i>Bronnen: (Belcaro, 1999)</i>
Zeer laag GRADE	Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH + elastische kousen op het ontwikkelen van uitbreiding en/of recidief van oppervlakkige tromboflebitis in vergelijking met een behandeling van alleen elastische kousen. <i>Bronnen: (Belcaro, 1999)</i>
- GRADE	Bloedingen Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en elastische kousen in vergelijking met een behandeling van alleen elastische kousen.

Elastische kousen

- GRADE	Symptomatische VTE Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op een VTE bij behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en elastische kousen in vergelijking met een behandeling met alleen LMWH.
Zeer laag GRADE	Uitbreiding tromboflebitis Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en elastische kousen op het ontwikkelen van uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis in vergelijking met een behandeling met alleen LMWH. <i>Bronnen: (Boehler, 2014)</i>
- GRADE	Recidief oppervlakkige tromboflebitis Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over recidief tromboflebitis bij behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en elastische kousen in vergelijking met een behandeling met alleen LMWH.

- GRADE	Bloedingen Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bleedingsrisico's bij behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en elastische kousen in vergelijking met een behandeling met alleen LMWH.

NSAID versus placebo

Laag GRADE	Symptomatische VTE Het zou kunnen dat het effect van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met NSAIDs op het ontwikkelen van een VTE niet verschilt van het effect van behandeling met placebo. <i>Bronnen: (Stenox group, 2003)</i>

Laag GRADE	Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis Het zou kunnen dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met NSAIDs het risico op lokale uitbreiding/recidief tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. <i>Bronnen: (Stenox group, 2003)</i>

- GRADE	Bloedingen Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bleedingsrisico's bij behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met NSAIDs in vergelijking met een behandeling met placebo.

Samenvatting literatuur

In de Cochrane review (Di Nisio, 2018) werden RCT's geïnccludeerd die lokale, medische of chirurgische behandelingen voor oppervlakkige tromboflebitis van de benen onderzochten bij patiënten met een klinische diagnose van oppervlakkige tromboflebitis of een objectieve diagnose van een trombus in de oppervlakkige venen. In totaal werden er 33 studies (n= 7296) geselecteerd. De onderzochte behandeling varieerde van fondaparinux, rivaroxaban, *low molecular weight heparin* (LMWH), *unfractionated heparin* (UFH), *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), steunkousen, lokale behandeling, orale behandeling, intramusculaire behandeling en IV-behandeling tot chirurgie. Slechts een klein aantal studies vergeleek de behandeling met een placebo. Geen van de studies evalueerde dezelfde uitkomstmaten voor dezelfde behandeling. Daarnaast waren de meeste studies klein en van lage kwaliteit. Niet alle vergelijkingen die gemaakt zijn door Di Nisio (2018) zijn relevant voor deze module. In totaal hebben we 8 van de RCT's uit Di Nisio geanalyseerd in deze module, welke kort worden beschreven bij de betreffende vergelijking.

Deze module is onderverdeeld in vier paragrafen waarin verschillende vergelijkingen worden gemaakt met betrekking tot:

- Fondaparinux:

- Versus LMWH.
- Versus placebo.
- Versus DOAC.
- LMWH:
 - Versus placebo.
 - Versus NSAID.
 - Versus chirurgie.
 - + kousen versus kousen alleen.
- Elastische kousen:
 - Versus geen kousen.
- Overige vergelijkingen:
 - NSAID versus placebo.
 - DOAC versus placebo.

Fondaparinux

Vergelijking fondaparinux versus LMWH (nieuwe vergelijking)

Voor deze vergelijking zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria.

Vergelijking fondaparinux versus placebo (niet herzien)

Beschrijving van de studies

Di Nisio (2018) includeerde een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (de CALISTO-studie), die de behandeling onderzocht van 3002 patiënten met acute oppervlakkige tromboflebitis (met een lengte van ≥ 5 cm). Zij vergeleken een behandeling met fondaparinux eenmaal daags 2,5 mg gedurende 45 dagen met placebo (Decousus, 2010).

Resultaten

Symptomatische VTE

Decousus (2010) rapporteerde het aantal symptomatische VTE's. In de fondaparinux groep hadden 3/1502 (0,2%) patiënten een symptomatische VTE ten opzichte van 20/1500 (1,3%) patiënten in de placebogroep (RR 0,15; 95% BI 0,04 tot 0,50). Er dienen 88 patiënten behandeld te worden om een symptomatische VTE te voorkomen (*number needed to treat*).

Uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis

Decousus (2010) rapporteerde symptomatische uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis. Dit trad op bij 4/1502 (0,3%) patiënten in de fondaparinux groep, ten opzichte van 51/1500 (3,4%) patiënten in de placebogroep (RR 0,08; 95%BI 0,03 tot 0,22).

Recidief oppervlakkige tromboflebitis

Decousus (2010) rapporteerde symptomatische recidieven van de oppervlakkige tromboflebitis. Dit trad op bij 5/1502 (0,3%) patiënten in de fondaparinux groep en bij 24/1500 (1,6%) patiënten in de placebogroep (RR 0,21; 95% BI 0,08 tot 0,54).

Bloedingen

Decousus (2010) rapporteerde het aantal majeure bloedingen. In beide groepen had 1 (0,1%) van de patiënten een majeure bloeding (RR 0,99; 95% BI: 0,06 tot 15,86).

Bewijskracht

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE, uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis en recidief oppervlakkige tromboflebitis werd met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal events (imprecisie). Patiënten met een maligniteit, oppervlakkige tromboflebitis nabij de saphenofemorale overgang of recente VTE werden geëxcludeerd. Over deze specifieke groep kan dus op basis van deze literatuur geen uitspraak worden gedaan.

Vergelijking fondaparinux versus DOAC (nieuw)

Beschrijving van de studies

Di Nisio (2018) includeerde een open-label, masked endpoint RCT (SURPRISE trial), waarin men een behandeling met fondaparinux (2,5 mg s.c., eenmaal daags) vergeleek met rivaroxaban (10 mg oraal, eenmaal daags) voor 45 dagen. Er werden 472 patiënten geïnccludeerd. Allen hadden een symptomatische oppervlakkige tromboflebitis met een lengte ≥ 5 cm en ten minste 1 aanvullende risicofactor voor het ontwikkelen van trombo-embolische complicaties (Beyer-Westendorf, 2017).

Resultaten

Symptomatische VTE

Beyer-Westendorf (2017) rapporteerde *symptomatische* VTE's. Voor 1/236 (0,4%) patiënten in de fondaparinux groep werd er een DVT gerapporteerd, ten opzichte van 3/236 (1,3%) patiënten in de rivaroxaban groep (RR 0,33; 95% BI 0,03 tot 3,18). In beide behandelgroepen werd er voor geen van de patiënten een longembolie gerapporteerd.

Uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis

Beyer-Westendorf (2017) rapporteerde uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis. In beide behandelgroepen werd er voor geen van de patiënten een uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis gerapporteerd.

Recidief oppervlakkige tromboflebitis

Beyer-Westendorf (2017) rapporteerde recidieven van de oppervlakkige tromboflebitis. Dit trad op bij 3/236 (1,3%) patiënten in de fondaparinux groep en bij 4/236 (1,7%) patiënten in de rivaroxaban groep (RR 0,75; 95% BI: 0,17 tot 3,31).

Bloedingen

Beyer-Westendorf (2017) rapporteerde majeure bloedingen. In beide behandelgroepen werd er voor geen van de patiënten een majeure bloeding gerapporteerd.

Bewijskracht

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE, uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis, recidief oppervlakkige tromboflebitis en bloedingen werd met drie

niveaus verlaagd tot zeer laag, vanwege het zeer geringe aantal events (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (open label studie).

LMWH

Vergelijking LMWH versus placebo (herzien, geen nieuwe informatie)

Beschrijving van de studies

Di Nisio (2018) includeerde een studie die LMWH in profylactische en therapeutische dosis vergelijkt met placebo (Stenox group, 2003). In deze studie kregen patiënten LMWH (40mg sc 1 d.d.), LMWH (1,5mg/kg sc 1 d.d.), tenoxicam of placebo voor acht tot 12 dagen. Alle patiënten kregen elastische bandage/kousen vanaf dag één tot minimaal 15 dagen. De studie werd voortijdig beëindigd in verband met trage inclusie. Alleen de resultaten van de LMWH-armen en placebo arm worden hier beschreven. In totaal werden in deze twee groepen 222 patiënten geïncludeerd.

Resultaten

Symptomatische VTE

Stenox group (2003) rapporteerde symptomatische longembolieën en symptomatische en asymptomatische DVT's kort na de behandeling en na 3 maanden. In de groep die een profylactische dosis LMWH ontving, hadden 1/110 (0,9%) patiënten een VTE, ten opzichte van 4/112 (3,6%) patiënten in de placebogroep (RR 0,25; 95% BI 0,03 tot 2,24). Voor de groep die een therapeutische dosis LMWH ontving, betrof dit 1/106 (0,9%) patiënten (RR 0,26; 95% BI 0,03 tot 2,33). Na 3 maanden hadden 6/110 (5,5%) patiënten een VTE in de groep die een profylactische dosis LMWH ontving en 4/106 (3,8%) patiënten in de groep die een therapeutische dosis LMWH ontving, ten opzichte van 5/112 (4,5%) patiënten in de placebogroep (RR 1,22; 95% BI 0,38 tot 3,89 respectievelijk RR 0,85; 95% BI 0,23 tot 3,06).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis

Stenox group (2003) rapporteerde lokale uitbreiding en/of recidief van de acute tromboflebitis. In de groep die een profylactische dosis LMWH ontving, werd er voor 16/110 (14,5%) patiënten een uitbreiding en/of recidief gerapporteerd, ten opzichte van 37/112 (33,0%) patiënten in de placebogroep (RR 0,44; 95% BI 0,26 tot 0,74). Dit gold voor 16/106 (15,1%) patiënten in de groep die een therapeutische dosis LMWH ontving (RR 0,46; 95% BI 0,27 tot 0,77).

Bloedingen

Stenox group (2003) rapporteerde majeure bloedingen. Voor geen van de patiënten werd een majeure bloeding gerapporteerd.

Bewijskracht

De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en uitbreiding en/of recidief tromboflebitis is met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure, en voortijdige beëindiging van de studie) en het kleine aantal patiënten in de studie (imprecisie).

Vergelijking LMWH versus NSAIDs (niet herzien)

Beschrijving van de studies

Drie studies vergeleken LMWH met NSAIDs (Rathbun, 2012; Stenox group, 2003; Titon, 1999). In de kleine, niet geblindeerde studie van Titon (1999) werd een relatief lage dosering naproxen gebruikt (1dd 500 mg). In een andere placebo-gecontroleerde studie van Rathbun (2012) werd een beperkt aantal patiënten geïnccludeerd, waarbij een profylactische en therapeutische dosering LMWH (dalteparine 10.000 E 1 dd sc) of NSAID (ibuprofen 800 mg 3 dd) gebruikt werd. De behandelduur bedroeg 14 dagen. De belangrijkste uitkomstmaat was incidentie van trombus extensie of nieuwe symptomatische VTE na 14 dagen en drie maanden follow-up. Een belangrijke beperking van deze studie was dat van de 300 patiënten die zich presenteerden met oppervlakkige tromboflebitis slechts 72 patiënten in de studie werden geïnccludeerd. Dit beperkt de generaliseerbaarheid van de studie (Rathbun, 2012).

Resultaten

Symptomatische VTE

Titon (1999) en Stenox group (2003) rapporteerden de uitkomstmaat symptomatische VTE. In de studie van Titon (1999) werden geen gevallen van VTE gerapporteerd. In de studie van Stenox group (2003) hadden 4/106 (3,8%) patiënten in de LMWH groep een VTE, ten opzichte van 4/99 (4,0%) patiënten in de NSAID groep (RR 0,93; 95% BI 0,24 tot 3,63).

(De studie van Rathbun (2012) is voor de uitkomstmaat symptomatische VTE niet beschreven omdat in deze studie een therapeutische dosis LMWH werd toegediend aan alle patiënten met trombusprogressie tijdens de follow-up. Dit kan significante confounding hebben veroorzaakt).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis

Rathbun (2012), Stenox group (2003) en Titon (1999) rapporteerden uitbreidingen en/of een recidieven van de oppervlakkige tromboflebitis. In de LMWH-groep hadden 21/169 (12,4%) patiënten een uitbreiding en/of een recidief, ten opzichte van 20/162 (12,3%) patiënten in de NSAID groep (RR 1,01; 95% BI 0,58 tot 1,78).

Bloedingen

Rathbun (2012), Stenox group (2003) en Titon (1999) rapporteerden majeure bloedingen. Voor geen van de patiënten werd een majeure bloeding gerapporteerd.

Bewijskracht

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de studieopzet van de studies en het geringe aantal events (imprecisie).

Vergelijking LMWH versus chirurgie (niet herzien)

Beschrijving van de studies

Lozano (2003) onderzocht een behandeling met LMWH (enoxaparine 1mg/kg 2 d.d. voor de eerste week en daarna 1mg/kg 1 d.d. gedurende drie weken) versus een chirurgische behandeling (saphenofemorale onderbreking). In totaal werden 60 patiënten geïnccludeerd.

Resultaten

Symptomatische VTE

Lozano (2003) rapporteerde VTE, waarbij het niet duidelijk is of het een symptomatische of asymptomatische VTE betrof. In de LMWH-groep werden voor geen van de 30 patiënten een VTE gerapporteerd, ten opzichte van 2/30 (6,7%) patiënten in de chirurgiegroep (RR 0,20; 95% BI 0,01 tot 4,00).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis

Lozano (2003) rapporteerde uitbreiding en/of recidief van de oppervlakkige tromboflebitis. Bij 3/30 (10%) patiënten in de LMWH-groep werd een uitbreiding en/of recidief gezien, ten opzichte van 1/30 (3,3%) patiënten in de chirurgiegroep (RR 3,0; 95% BI 0,33 tot 27,23).

Bloedingen

Lozano (2003) rapporteerde majeure bloedingen. Voor geen van de patiënten werd een majeure bloeding gerapporteerd.

Bewijskracht

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE, lokale uitbreiding of recidief en bloedingen werd met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure, geen blinding, mogelijk onvolledige rapportage van uitkomstmaten) en het geringe aantal patiënten/events (imprecisie).

Vergelijking LMWH + therapeutische elastische kousen versus therapeutische elastische kousen alleen (niet herzien)

Beschrijving van de studies

Belcaro (1999) onderzocht een behandeling met LMWH plus elastische kousen versus een behandeling met elastische kousen alleen. De duur van de behandeling en doseringen werden in deze studie niet nader gespecificeerd.

Resultaten

Symptomatische VTE

Belcaro (1999) rapporteerde VTE's, waarbij het niet duidelijk is of het een symptomatische of asymptomatische VTE betrof. In de groep die de combinatiebehandeling ontving, had geen van de 76 patiënten een VTE, ten opzichte van 6/78 (7,7%) patiënten in de groep met elastische kousen alleen (RR 0,08; 95% BI 0,00 tot 1,38).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis

Belcaro (1999) rapporteerde uitbreiding en/of recidief van de oppervlakkige tromboflebitis. In de groep die de combinatiebehandeling ontving, had 1/76 (1,3%) patiënten een uitbreiding en/of recidief, ten opzichte van 13/78 (16,7%) patiënten in de groep met elastische kousen alleen (RR 0,08; 95% BI 0,01 tot 0,59).

Bloedingen

In deze studie werden bloedingen niet gerapporteerd.

Bewijskracht

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en uitbreiding en/of recidief tromboflebitis is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien beperkingen in de

studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure, waarschijnlijk geen blinding, hoge lost-to-follow-up) en het geringe aantal events (imprecisie).

Elastische kousen

Vergelijking elastische kousen versus geen elastische kousen (nieuw)

Beschrijving van de studies

Boehler (2014) vergeleek in een open label RCT een behandeling van 3 weken therapeutische elastische kousen (dijhoogte, klasse 2; 23-32 mmHg) met een behandeling zonder elastische kousen. Alle patiënten ontvingen profylactisch een dosis Enoxaparin 40 mg/dag. Het gebruik van NSAIDs was ook toegestaan. Er werden 73 patiënten geïnccludeerd. Allen hadden een geïsoleerde oppervlakkige tromboflebitis met een lengte ≥ 5 cm. Onderstaande data is geëxtraheerd uit de studie van Boehler (2014).

Resultaten

Symptomatische VTE

Boehler (2014) rapporteerde asymptomatische en symptomatische DVT's. In beide behandelgroepen werd er voor geen van de patiënten een DVT gerapporteerd.

Uitbreiding tromboflebitis

Boehler (2014) rapporteerde de lengte van de oppervlakkige tromboflebitis. In de groep die elastische kousen had, nam de lengte van de oppervlakkige tromboflebitis af van 24,6 (SD 15,2) cm op baseline tot 11,8 (SD 14,4) cm na 21 dagen. In de controlegroep was dit respectievelijk 18,9 (SD 11,5) en 12,9 (10,9) cm. De snelheid waarmee de lengte van de oppervlakkige tromboflebitis afnam, verschilde na 21 dagen niet significant tussen de groepen.

Recidief tromboflebitis

Boehler (2014) rapporteerde de uitkomstmaat recidief oppervlakkige tromboflebitis niet.

Bloedingen

Boehler (2014) rapporteerde de uitkomstmaat bloedingen niet.

Bewijskracht

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht van de uitkomstmaat uitbreiding tromboflebitis is verlaagd tot zeer laag vanwege de lage aantallen geïnccludeerde patiënten (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (open label studie).

Overige vergelijkingen

Vergelijking NSAIDs versus placebo (niet herzien)

Beschrijving van de studies

Er wordt in de Cochrane review een studie beschreven die LMWH in profylactische en therapeutische dosis vergelijkt met placebo (Stenox group, 2003). In deze studie kregen patiënten LMWH (40mg sc 1 d.d.), LMWH (1,5mg/kg sc 1 d.d.), tenoxicam of placebo voor acht tot 12 dagen. Alle patiënten kregen elastische

bandage/kousen vanaf dag één tot minimaal 15 dagen. De studie werd voortijdig beëindigd in verband met trage inclusie. Alleen de resultaten van de LMWH-armen en placebo arm worden hier beschreven. In totaal werden in deze twee groepen 222 patiënten geïnccludeerd.

Resultaten

Symptomatische VTE

Stenox group (2003) rapporteerde symptomatische VTE. 4/99 (4,0%) patiënten in de NSAID-groep hadden een symptomatische VTE, ten opzichte van 5/112 (4,5%) patiënten in de placebo groep (RR 0,91; 95% BI 0,25 tot 3,28).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis

Stenox group (2003) rapporteerde uitbreidingen en/of een recidieven van de oppervlakkige tromboflebitis. In de NSAID-groep hadden 15/99 (15,1%) patiënten een uitbreiding of een recidief van de oppervlakkige tromboflebitis, ten opzichte van 37/112 (33,0%) patiënten in de placebo groep (RR 0,46; 95% BI 0,27 tot 0,78).

Bloedingen

Stenox group (2003) rapporteerde majeure bloedingen. Voor geen van de patiënten werd een majeure bloeding gerapporteerd.

Bewijskracht

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis is met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure en voortijdige beëindiging van de studie) en het kleine aantal patiënten in de studie (imprecisie).

Vergelijking DOAC versus placebo (nieuw)

Voor deze vergelijking zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen).

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een behandeling bij patiënten met een oppervlakkige tromboflebitis?

P: patiënten met oppervlakkige tromboflebitis van het been (echografisch ≥ 5 cm);

I: fondaparinux, direct orale anticoagulantia (DOACS), low molecular weight heparin (LMWH), elastische kousen;

C: geen behandeling, placebo, fondaparinux;

O: symptomatische VTE/PE, progressie/uitbreiding van oppervlakkige tromboflebitis, recidief oppervlakkige tromboflebitis, bloedingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte progressie van tromboflebitis naar veneuze trombose (symptomatische VTE) en uitbreiding van oppervlakkige tromboflebitis voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. De werkgroep achtte recidief oppervlakkige tromboflebitis en bloeding voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

Een verschil van ten minste 25% in relatief risico werd gedefinieerd als een klinisch relevant verschil (per default, zoals opgesteld door de GRADE werkgroep, er was geen literatuur beschikbaar om de beslissing te onderbouwen).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de vorige versie van de ATB-richtlijn (2016) is de ACCP richtlijn 2012 als uitgangspunt genomen. Bij de update van de ACCP-richtlijn in 2016 is de aanbeveling voor de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis niet herzien. De ACCP-richtlijn uit 2016 is dus niet relevant voor deze module. Daarnaast werd er in de vorige ATB-richtlijn gebruik gemaakt van de Cochrane review van Di Nisio (2013). Deze Cochrane review is in 2018 herzien (Di Nisio, 2018). Deze herziene review is gebruikt als uitgangspunt voor deze module. Di Nisio (2018) heeft gezocht in de Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials (Specialised Register) tot maart 2017 en de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2017).

Aanvullend is er op 9 april 2020 systematisch gezocht in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) met relevante zoektermen naar systematische reviews en RCTS over de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis die vanaf 2017 zijn verschenen. Hierbij hebben we ons gericht op de volgende vergelijkingen:

- LMWH versus placebo.
- LMWH versus fondaparinux.
- DOAC versus fondaparinux.
- DOAC versus placebo.
- Elastische kousen versus geen elastische kousen.

De overige vergelijkingen in deze module zijn dus niet herzien met deze update. Bij iedere vergelijking geven we aan of het gaat om een nieuwe of herziene vergelijking of om een vergelijking die niet is herzien. Voor alle vergelijkingen die niet zijn herzien, geldt dat de review van Di Nisio (2018) geen nieuwe informatie opleverde ten opzichte van de vorige versie uit 2013.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 240 treffers op. Studies werden geselecteerd als zij een van de door ons vastgestelde uitkomstmaten voor de hierboven genoemde vergelijkingen rapporteerden. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 3 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens deze 3 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). De update van deze module is dus geheel gebaseerd op de herziene Cochrane review van Di Nisio (2018) en de ACCP-richtlijn uit 2012.

Resultaten

1 studie is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Verantwoording

Publicatiedatum : 24-11-2021

Beoordeeld op geldigheid : 15-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized controlled follow-up study. *Angiology* 1999;50(7):523-529.

Beyer-Westendorf, J., Schellong, S. M., Gerlach, H., Rabe, E., Weitz, J. I., Jerseemann, K.,... & Bauersachs, R. (2017). Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *The Lancet Haematology*, 4(3), e105-e113.

Boehler, K., Kittler, H., Stolkovich, S., & Tzaneva, S. (2014). Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 48(4), 465-471.

Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low molecular weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX. *JTH* 2012;10:1026-1035.

Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism. *Ann Int Med* 2010a;152:218-224.

Decousus, H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs. *NEJM* 2010b;363:1222-32.

Di Nisio M, Wickers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (review) *Cochrane database of systematic review* 2013;issue 4.

Di Nisio, M., Wickers, I. M., & Middeldorp, S. (2018). Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37(6):415-420.

Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *JTH* 2012;10:833-839.

Stenox group; Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxoparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-1663.

Titon JP, Auger D, Grange P, et al. Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Angiology* 1999;50(7):523-529.

Vesalio investigators group. High versus low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152-7.

Behandeling diepe kuit(spier)venetrombose

Uitgangsvraag

Wat is het beste beleid voor een geïsoleerde diepe kuit(spier)venetrombose?

Aanbeveling

Voer een expectatief beleid bij patiënten met een geïsoleerde kuitspiervenetrombose.

Overweeg een expectatief beleid bij patiënten met een diepe kuitvenetrombose zonder ernstige symptomen of risicofactoren voor uitbreiding (tabel risicofactoren voor uitbreiding diepe kuitvenetrombose naar proximaal).

Herhaal bij een expectatief beleid het compressie echografieonderzoek na één week.

Start met antistollingsbehandeling indien de trombus zich uitbreidt bij compressie echografieonderzoek.

Behandel patiënten met een kuitvenetrombose met ernstige symptomen of risicofactoren voor uitbreiding (tabel risicofactoren voor uitbreiding diepe kuitvenetrombose naar proximaal) gedurende drie maanden met antistollingstherapie.

Overwegingen

Studies over het natuurlijk beloop laten zien dat ongeveer 8% van de symptomatische diepe kuitvenetrombose zich uitbreidt. (Masuda, 2012). Symptomatische longembolie treedt op bij 0 tot 1,5% van de onbehandelde patiënten. Uitbreiding van de diepe kuitvenetrombose treedt vooral op in de eerste twee weken na diagnose. De kans op uitbreiding is het grootst bij ernstige klinische symptomen en bij de aanwezigheid van risicofactoren (tabel 1).

Indien de trombose zich in de kuitspiervene bevindt, is het risico op uitbreiding veel kleiner dan bij een kuitvenetrombose, namelijk 3 tot 4%. De kans van uitbreiding is het grootst in de eerste twee weken na diagnose. De trombose breidt zich alleen uit naar de vena poplitea, niet naar de meer proximale vaten (Macdonald, 2003; Schwarz, 2010).

Tabel 1 Risicofactoren voor uitbreiding diepe kuitvenetrombose naar proximaal

1. positieve D-dimeer test;
2. groot trombus dichtbij proximale venen (>5 cm in lengte, >7 mm in maximale diameter, meerdere venen);
3. aanwezigheid van een permanente risicofactor;
4. actieve maligniteit;
5. trombose in de voorgeschiedenis;
6. patiënt ligt opgenomen in een ziekenhuis.

Bron: Kearon, 2012

Eén studie laat zien dat antistollingstherapie (heparine met en zonder VKA) uitbreiding en recidief van een kuitvenetrombose mogelijk voorkomt. In deze kleine RCT werden 51 patiënten met geïsoleerde symptomatische kuitvene trombose initieel behandeld ongefractioneerde heparine. Bij 23 patiënten bestond de vervolgbehandeling uit drie maanden warfarine. Bij acht van de 28 patiënten zonder warfarine en bij één van de 23 patiënten met warfarine ontstond een recidief trombose (29% versus 0%, $p < 0,01$) (Lagerstedt, 1985).

In de meta analyse van Boutitie was bij patiënten met een idiopathische geïsoleerde kuitvene trombose het recidief risico hoger na een antistollingsbehandeling van vier tot zes weken dan na een behandeling van drie maanden of langer (HR 2,3, 1,05 tot 5,03; $p = 0,04$). Indien de kuitvene trombose getriggerd was door een tijdelijke risicofactor leek er geen verschil te bestaan in recidief risico tussen antistollingsbehandeling van vier tot zes weken of drie maanden (Boutitie, 2011).

Bij laag risico patiënten met een kuitspiervenetrombose werd er geen verschil gevonden in uitbreiding naar proximaal tussen de groep van 54 patiënten met tien dagen LMWH en de groep van 53 patiënten met compressietherapie (3,7% versus 3,8%) (Schwarz, 2010).

In de behandelstudies varieert het risico op belangrijke bloedingen van 0 tot 6%, waarbij het bloedingsrisico afneemt in de tijd door het toenemend gebruik van LMWH in plaats van ongefractioneerde heparine. Er zijn geen studies verricht met directe orale anticoagulantia.

Samenvattend, er zijn geen goede managementstudies beschikbaar betreffende geïsoleerde diepe kuitvenetrombose. Wel is het duidelijk dat bij een geïsoleerde diepe kuitvenetrombose het risico op uitbreiding, longembolie, recidief trombose en post trombotisch syndroom lager is dan bij een proximale DVT. Behandelingsopties voor een geïsoleerde kuitvenetrombose zijn (1) antistollingstherapie en (2) surveillance met compressie-echo onderzoek en start antistolling bij uitbreiding van het stolsel. Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen komen eerder in aanmerking voor het afwachtende scenario, terwijl patiënten met een verhoogd risico op uitbreiding van de kuitvenetrombose eerder in aanmerking komen voor antistollingstherapie.

Aangezien de kans op uitbreiding van een kuitspiervenetrombose naar de vena poplitea heel klein is, lijkt een expectatief beleid bij deze tromboses de juiste benadering.

Het beleid tav kuit(spier)vene trombose kan in de eerste lijn plaatsvinden (zie link NHG standaard bij aanverwanten).

Onderbouwing

Achtergrond

Bij echo doppler onderzoek kan een geïsoleerde diepe kuitvenetrombose (DVT van de vena peroneus, tibialis posterior of tibialis anterior zonder uitbreiding in proximale venen) of een kuitspiervenetrombose (DVT van de vena gastrocnemius of vena soleus zonder uitbreiding in proximale venen) worden gediagnosticeerd.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de ACCP richtlijn van 2012 (Kearon, 2012: Paragraaf 2.3 en 3.1).

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized controlled follow-up study. Angiology 1999;50(7):523-529.
- Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, et al. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. J Vasc Surg 1998;27(2):338-343.
- Bounameaux H, Reber-Wasem MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. Arch Intern Med 1997;157:1822-4.
- CBO. Richtlijn diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose (hoofdstuk oppervlakkige tromboflebitis). 2008
- Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low molecular weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX. JTH 2012;10:1026-1035.
- Decousos H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism. Ann Int Med 2010a;152:218-224.

- Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs. *NEJM* 2010b;363:1222-32.
- DiNisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (review) Cochrane database of systematic review 2013;issue 4.
- Górski G, Szopinski P, Michalak J, et al. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005;56:9-17.
- Hulpmiddelenkompas. <http://www.cvzkompassen.nl/hk/>.
- Linden MW van der, Westert GP, de Bakker DH, et al. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Deel 1: Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.
- Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37(6):415-420.
- Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002;87(5):523-527.
- Mehta PP, Sagar S, Kakkar VV. Treatment of superficial thrombophlebitis: a randomized, double-blind trial of heparinoid cream. *Br Med J* 1975;3(5984):614-616.
- NHG richtlijn tromboflebitis 2014.
- NHG-standaard ulcus cruris venosum. <http://nhg.artsennet.nl/>.
- Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *JTH* 2012;10:833-839.
- Stenox group; Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxoparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-1663.
- Titon JP, Auger D, Grange P, et al. Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Angiology* 1999;50(7):523-529.
- Vesalio investigators group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152-7.
- Weert H van, Dolan G, Wichers I, et al. Spontaneous superficial thrombophlebitis: Does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Practice* 2006;55(1):52-57.

Behandeling van een katheter gerelateerde trombose

Uitgangsvraag

Is het nodig om een trombose die optreedt op basis van een katheter in de arm te behandelen met antistolling?

Aanbeveling

Behandel een CVC gerelateerde arm vene trombose met antistollingstherapie (LMWH en/of VKA) gedurende drie maanden, ook als de katheter verwijderd wordt.

Indien de katheter na 3 maanden antistollingstherapie nog in situ is, zet de antistollingstherapie voort totdat de katheter verwijderd wordt.

Verwijder de katheter bij een patiënt met CVC gerelateerde arm trombose indien deze niet meer noodzakelijk is.

Laat de katheter in situ, indien deze nog nodig en functioneel is.

Overwegingen

Behandeling van arm vene trombose

Diverse case-series hebben aangetoond dat arm vene trombose kan leiden tot complicaties, zoals symptomatische longembolie ($\pm 5\%$), recidief arm vene trombose ($\pm 8\%$ na vijf jaar follow-up) en post trombotische klachten ($\pm 20\%$ van de patiënten) (Owens, 2010; Prandoni, 2004).

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit en veiligheid van laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH), of ongefractioneerde heparine als initiële behandeling bij patiënten met arm vene trombose. Er zijn slecht enkele cohort studies beschikbaar, waarin totaal ruim 100 patiënten met CVC gerelateerde arm vene trombose worden beschreven (Prandoni, 2004; Kovacs, 2007; Savage, 1999; Karabay, 2004). Een van die studies laat zien dat 89% van de 36 patiënten met arm vene trombose (13 patiënten met CVC) vermindering van de klachten heeft zeven dagen na starten LMWH (Karabay, 2004). Incidentie van recidief trombose, longembolie en bloedingen is in deze studies laag.

Er zijn ook geen gerandomiseerde studies gedaan naar de duur en intensiteit van de vervolgbehandeling met antistolling (LMWH of vitamine K antagonisten [VKA]) bij patiënten met een arm vene trombose. In prospectieve observationele cohort studies worden VKA gegeven gedurende drie tot zes maanden. De incidentie van recidief trombose en post trombotisch syndroom (PTS) varieert in deze studies, maar is lager dan in patiënten met een diepe veneuze trombose (DVT) van het been (Prandoni, 2004; Kovacs, 2007; Savage, 1999; Karabay, 2004; Martinelli, 2004). Er zijn geen studies verricht met nieuwe orale anticoagulantia (DOACs).

Indien de katheter bij een CVC gerelateerde arm vene trombose niet meer noodzakelijk is, moet deze zo snel mogelijk verwijderd worden. Er zijn geen studies beschikbaar die onderzoeken of het verwijderen van de katheter voorafgegaan dient te worden door een periode van antistolling. Voor veel patiënten is de CVC van

belang voor behandeling van hun ziekte. De prospectieve cohort studie van Kovacs laat zien dat een CVC bij patiënten met een maligniteit en een CVC gerelateerde trombose in situ kan blijven als deze patiënten behandeld worden met antistolling. Geen enkele CVC werd verwijderd bij 74 patiënten met CVC gerelateerde trombose gedurende drie maanden antistolling. Drie patiënten hadden een belangrijke bloeding (4%) (Kovacs, 2007).

Antistolling wordt gestart bij patiënten met een CVC gerelateerde arm vene trombose, omdat (1) arm vene trombose acute, soms fatale, symptomen kan veroorzaken zoals longembolie, (2) geassocieerd is met een PTS en (3) observationele studies het nut van antistolling tonen. De duur van de behandeling is naar analogie van een DVT van het been drie maanden, ook als de CVC kort na diagnose is verwijderd. Indien de CVC, ie. risicofactor voor trombose, in situ blijft na drie maanden, lijkt het zinvol de antistolling te continueren totdat de CVC wordt verwijderd.

Onderbouwing

Achtergrond

Armvenetrombose is een multifactoriële ziekte. Op basis van de etiologie kan men deze aandoening in twee groepen verdelen: primaire arm vene trombose (idiopathisch met of zonder trombofilie, inspannings-gerelateerd ['effort-trombose'] en 'thoracic outlet syndroom'), en secundaire arm vene trombose (ten gevolge van een andere factor zoals een centraal veneuze katheter, pacemaker of kanker).

Bij 75% van de patiënten is er sprake van een secundaire arm vene trombose, meestal ten gevolge van een centraal veneuze katheter (CVC). De klinische manifestaties zijn oedeem, gedilateerde collaterale venen en pijn en zwelling van de arm. De trombotische obstructie kan gelokaliseerd zijn in de vena subclavia, vena axillaris of vena brachialis en kan uitgebreid zijn tot in de vena brachiocephalica, vena cava superior of vena jugularis interna. Het is onduidelijk of patiënten met een CVC gerelateerde trombose antistolling nodig hebben, of dat het verwijderen van de katheter afdoende is.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de ACCP richtlijn van 2012 en de richtlijn van de Scientific SubCommittee van de International Society of Thrombosis and Haemostasis gepubliceerd in JTH 2014 (Zwicker, 2014).

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized controlled follow-up study. *Angiology* 1999;50(7):523-529.
- Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, et al. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1998;27(2):338-343.
- Bounameaux H, Reber-Wasem MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med* 1997;157:1822-4.
- CBO. Richtlijn diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose (hoofdstuk oppervlakkige tromboflebitis). 2008
- Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low molecular weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX. *JTH* 2012;10:1026-1035.
- Decousos H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism. *Ann Int Med* 2010a;152:218-224.
- Decousos H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs. *NEJM* 2010b;363:1222-32.
- DiNisio M, Wickers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (review) Cochrane database of systematic review 2013;issue 4.
- Górski G, Szopinski P, Michalak J, et al. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005;56:9-17.
- Hulpmiddelenkompas. <http://www.cvzkompassen.nl/hk/>.
- Linden MW van der, Westert GP, de Bakker DH, et al. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Deel 1: Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Bilthoven: NIVEL/RIVM; 2004.
- Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg* 2003;37(6):415-420.
- Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002;87(5):523-527.
- Mehta PP, Sagar S, Kakkar VV. Treatment of superficial thrombophlebitis: a randomized, double-blind trial of heparinoid cream. *Br Med J* 1975;3(5984):614-616.
- NHG richtlijn tromboflebitis 2014.
- NHG-standaard ulcus cruris venosum. <http://nhg.artsennet.nl/>.
- Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *JTH* 2012;10:833-839.
- Stenox group; Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxoparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-1663.
- Titon JP, Auger D, Grange P, et al. Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Angiology* 1999;50(7):523-529.
- Vesalio investigators group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:1152-7.
- Weert H van, Dolan G, Wickers I, et al. Spontaneous superficial thrombophlebitis: Does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Practice* 2006;55(1):52-57.

Behandeling buikvenetrombose

Uitgangsvraag

Wat is de optimale antistollingsbehandeling voor patiënten met acute buikvenetrombose?

Aanbeveling

Behandel patiënten met een buikvenetrombose (inclusief patiënten met Budd-Chiari syndroom (BCS)) **in de acute fase** met therapeutisch gedoseerde laagmoleculairgewicht heparine (LMWH).

Overweeg patiënten met een buikvenetrombose **na de acute fase** te behandelen met een vitamine K antagonist (VKA). Behandeling met een directe orale anticoagulantia (DOAC, Factor Xa-remmer) is ook een optie.

- Overweeg behandeling met een DOAC alleen als er **geen** sprake is van BCS, Child-Pugh C levercirrose, veneuze darmischemie of ernstige nierfunctiestoornissen.
- Indien gekozen wordt voor behandeling met een DOAC: kies voor een Factor Xa-remmer bij patiënten met buikvenetrombose zonder levercirrose.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de geïnccludeerde studies zijn we onzeker over het effect van directe orale anticoagulantia (DOACs) op de cruciale uitkomstmaten majeure bloeding, progressie van buikvenetrombose, (partiële) resolutie van buikvenetrombose en mortaliteit, vergeleken met conventionele antistollingsmedicatie (vitamine K antagonisten (VKA) en laagmoleculairgewicht heparine (LMWH)) in patiënten met een acute buikvenetrombose. Dit geldt voor de totale groep patiënten, alsook voor de patiënten met levercirrose en patiënten zonder levercirrose. De bewijskracht van de gevonden resultaten is erg beperkt, met name vanwege het risico op bias en imprecisie. Ook zijn we onzeker over het effect van DOACs op de belangrijke uitkomstmaten recidief veneuze trombo-embolie (VTE, inclusief buikvenetrombose) en noodzaak voor chirurgische of radiologische ingreep. Geen van de geïnccludeerde studies rapporteerde gegevens over de uitkomstmaten leverfalen en levertransplantatie. De overall bewijskracht voor deze module is dan ook zeer laag en er is duidelijk sprake van een kennislacune.

De literatuur is niet eenduidig over de toepassing van DOACs bij de diverse types buikvenetrombose. In de geïnccludeerde studies zijn voornamelijk patiënten met portatrombose en in mindere mate met v. mesenterica, v. lienalis trombose en trombose van meerdere buikvenen tegelijkertijd. Patiënten met een Budd-Chiari syndroom (BCS) ontbraken in de geïnccludeerde studies. Het is daarom ook niet zeker of de gevonden effecten van DOACs op de cruciale uitkomstmaten van toepassing zijn op de diverse types buikvenetrombose, en in het bijzonder bij patiënten met BCS. Ook varieerde het gebruikte type DOAC tussen de studies, waarbij de meerderheid van de patiënten een Factor Xa-remmer (FXa-remmers) kreeg en een kleine minderheid dabigatran. Helaas zijn er ook geen RCT's waarin behandeling met DOACs vergeleken worden met VKA/LMWH bij patiënten met een acute SVT. Resultaten uit een niet-vergelijkende cohortstudie

waarin patiënten met non-cirrotische acute buikvenetrombose werden behandeld met een DOAC (rivaroxaban), suggereren dat behandeling met rivaroxaban een alternatief zou kunnen zijn voor de standaard antistollingsbehandeling (Ageno, 2022).

De standaardbehandeling van patiënten met een acute buikvenetrombose die een indicatie hebben voor behandeling met antistolling, is therapeutisch LMWH en voor de langere termijn meestal gevolgd door VKA met een streef International Normalized Ratio (INR) tussen 2,0 en 3,0. Hierbij wordt veelal gekozen voor LMWH en niet voor ongefractioneerde heparine (UFH), tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor LMWH. Het doel van deze module was te onderzoeken of behandeling met DOACs een plaats heeft bij deze patiënten. Ondanks het feit dat we onzeker zijn over het effect van DOACs op de cruciale uitkomstmaten, suggereren de gevonden resultaten dat DOACs, waarbij met name de FXa-remmers zijn onderzocht en in mindere mate dabigatran, in ieder geval niet meer bloedingen of meer recidief trombose gaven, maar minstens vergelijkbare bloedingsrisico's en effectiviteit hadden als LMWH of VKA. Daarnaast is het in de klinische praktijk vaak lastig of niet goed mogelijk om bij het stellen van de diagnose buikvenetrombose te weten hoe lang deze al aanwezig is, en daarmee of het om een acute of een chronische buikvenetrombose gaat. Ook is onbekend welke invloed dergelijke kennis heeft op de kansen op een bloeding of trombose en daarmee ook op de veiligheid en de effectiviteit van de behandeling.

Met de acute fase wordt het moment van diagnose bedoeld, waarin sommige patiënten klinisch worden behandeld. Het post-acute moment kenmerkt zich door belangrijk herstel van klachten en de ambulante setting waarbij orale intake geen probleem (meer) is.

Een buikvenetrombose kent meerdere mogelijke oorzaken of omstandigheden waarin deze kan ontstaan. Een bekende setting is bij een infectieuze of inflammatoire ziekte in de buikholte, zoals pancreatitis of inflammatoire darmziekten (IBD). In de studie van Naymagon (2021-B) zijn patiënten met IBD geïnccludeerd. Het aantal events voor de uitkomstmaten majeure bloeding en mortaliteit was te laag om uitspraken te kunnen doen over het effect van DOACs vergeleken met conventionele antistolling. Een andere risicogroep zijn patiënten met een maligniteit, in het bijzonder patiënten met een hepatocellulair carcinoom. Zij waren wisselend vertegenwoordigd in de studies en de resultaten en aantallen zijn te beperkt om hier conclusies uit te trekken. Tenslotte is er ook een verschil in patiënten met en zonder levercirrose. Het is mogelijk dat DOACs bij patiënten met gevorderde levercirrose een ander risicoprofiel hebben. In het BAVENO-consensus document wordt aangegeven dat het daarom niet mogelijk is een aanbeveling te doen over de inzet van DOACs bij deze groep patiënten (de Franchis, 2022). In de recente ISTH-richtlijn over antistolling bij een vena porta trombose en levercirrose is de aanbeveling voor patiënten met Child-Pugh A of B levercirrose om te behandelen met een DOAC of LMWH, eventueel gevolgd door VKA. Bij patiënten met Child-Pugh C levercirrose heeft LMWH, eventueel gevolgd door VKA, de voorkeur (Carlin, 2024). Het behandelen van patiënten met een verminderde leverfunctie en een daarbij verlengde INR, kan de behandeling met VKA bemoeilijken. Dit geldt ook voor de interpretatie van de zogenaamde MELD-score, die gebruikt wordt voor de urgentiebepaling bij patiënten op de levertransplantatie-wachtlIJst. LMWH blijft dan de antistolling van voorkeur, al kent dit middel voor chronisch gebruik ook beperkingen.

Er is onvoldoende bewijs om het gebruik van DOACs bij patiënten met BSC te adviseren. Er is wel ervaring vanuit de klinische praktijk om dit in individuele gevallen voor te schrijven door voorschrijvers die ervaren zijn met de behandeling van patiënten met BSC.

In het BAVENO-consensus document worden verschillende uitspraken gedaan over het gebruik van DOACs bij patiënten met een buikvenetrombose (de Franchis, 2022). Zo geven zij aan dat er bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, zoals in het geval van trombocytopenie bij splenomegalie, een individuele afweging gemaakt moet worden. Een ander bloedingsrisico is het hebben van slokdarmvarices, zoals kan ontstaan door portale hypertensie ten gevolge van buikvenetrombose. Derhalve wordt in het BAVENO-consensus document aangegeven dat het raadzaam is om patiënten te screenen op slokdarmvarices en deze te behandelen, indien mogelijk voor de start van antistolling (de Franchis, 2022). De werkgroep is van mening dat het gebruik van antistolling bij patiënten met slokdarmvarices op individuele basis afgewogen moet worden. Als er een indicatie is voor antistollingsmedicatie, heeft de aanwezigheid van slokdarmvarices geen consequenties voor de keuze van het antistollingsmiddel.

De voordelen van parenterale - boven orale - behandeling van een buikvenetrombose zijn theoretisch, tenzij er sprake is van darmischemie. In dat geval is orale therapie niet mogelijk door het kritisch ziek zijn van de patiënt. Ook is de absorptie van orale medicatie in die setting redelijkerwijs verstoord. Het ontbreken van een streefwaarde maakt monitoring van het therapeutische effect van DOACs in deze setting onmogelijk. Het is onbekend wat het effect is van buikvenetrombose die niet gepaard gaat met fulminante darmischemie, maar wel met macro- of microscopisch oedeem van de darmwand, op de absorptie.

Kortom, realiserend dat gerandomiseerde studies ontbreken, de kwaliteit van het bewijs erg laag is en de geïncludeerde studies onvoldoende antwoord geven op de gestelde vragen, is het voorstelbaar dat er, na stabilisatie van het ziektebeeld, toch gekozen wordt voor het gebruik van een DOAC (FXa-remmer) als behandeling van een acute buikvenetrombose, tenzij er sprake is van BCS en cruciale comorbiditeit zoals Child-Pugh C levercirrose, darmischemie of ernstige nierfunctiestoornissen. Bij patiënten met matige levercirrose of Child-Pugh B, is voorzichtigheid geboden (de Franchis, 2022). Bij patiënten met Child-Pugh A kunnen DOACs worden voorgeschreven. De duur van de behandeling moet op individuele basis bepaald worden. Daarbij kunnen de volgende factoren meegewogen worden: locatie van de buikvenetrombose, aanwezigheid van slokdarmvarices of andere risicofactoren voor een bloeding, aanwezigheid van persisterende risicofactoren, andere relevante comorbiditeiten en de voorkeuren van de patiënt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Naast een mogelijk verschillend risico op bloedingen of recidief trombose, waar de huidige studies onvoldoende uitsluitsel over geven, is voor patiënten het verschil in gebruiks(on)gemak tussen de verschillende anticoagulantia van belang. Waar DOACs een een- of tweemaal daagse inname vereisen, is bij een behandeling met VKA een eenmaal daagse dosering voldoende. Daarnaast is het meten van de INR nodig bij behandeling met VKA, meestal eens per twee tot zes weken, waar bij chronisch gebruik zelfmeten wordt gestimuleerd. In 2020 publiceerde het Zorginstituut Nederland het rapport 'Evaluatie van de ervaringen en kosten van antistollingszorg (van Dijk, 2020). In dit rapport komt naar voren dat DOAC-gebruikers meer vrijheid ervaren door het overbodig worden van bezoeken aan de trombosedienst. Tegelijkertijd ervaren VKA-gebruikers die zelf meten en doseren ook een grote regie over hun leven.

Het grootste nadeel van DOACs (FXa-remmer) is het ontbreken of beperkte ervaring met een adequaat en direct antidotum wat het gebruik bij een hoog bloedingsrisico of in de setting van een levertransplantatie-wachtlijst onpraktischer maakt. Daarnaast is de klaring van de DOACs grotendeels afhankelijk van de nier- en

leverfunctie, wat bij deze patiëntengroep relevant kan zijn.

Het grootste nadeel van de VKA-behandeling is de potentiële ontregeling van de INR door diverse factoren, zoals infecties, koorts, interacterende medicatie maar ook stress of veranderde voeding. Indien door een onderliggende leveraandoening de INR al spontaan verlengd is, kan deze de (stabiliteit van de) behandeling met VKA bemoeilijken. Ook kan het de zogenaamde MELD-score beïnvloeden, die gebruikt wordt voor patiënten op de levertransplantatie-wachtlijst.

Naast een behandeling met tabletten is behandeling met subcutane injecties (LMWH) mogelijk, die een- of tweemaal daags geprikt moeten worden. De meeste patiënten vinden injecties meer belastend dan tabletten en niet iedere patiënt kan zichzelf die injecties toedienen. Hierdoor zijn mantelzorgers of thuiszorg voor deze behandeling noodzakelijk.

Onderzoek naar voorkeuren van patiënten is schaars, maar in het algemeen wordt gevonden dat orale behandeling de voorkeur heeft boven injecties, mits deze even effectief en veilig is (Hutchinson, 2019). Het is van belang om bovenstaande afwegingen met de patiënt te bespreken, om zo samen tot een passende behandeling te komen.

Kosten (middelenbeslag)

In het rapport 'Evaluatie van de ervaringen en kosten van antistollingszorg' wordt ook aandacht gegeven aan de kosten. Hierbij was de conclusie dat de kosten voor antistollingszorg gestegen waren, met name door de hogere kosten van DOAC ten opzichte van VKA. LMWH is daarentegen bij de hoogste therapeutische dosering iets duurder dan een DOAC (Farmacotherapeutisch Kompas). Tenslotte zijn de meeste DOACs inmiddels (2024) uit patent en zijn de kosten van deze medicatie daardoor ook lager geworden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Alle drie de vormen van antistolling, dus LMWH, VKA en DOAC zijn gebruikelijk en gekend in de zorg voor patiënten met trombose. De verwachting is daarom dat de aanbevelingen haalbaar zijn in de klinische praktijk.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is geen literatuur van goede kwaliteit over de voorkeursbehandeling met antistolling bij patiënten met een acute buikvenetrombose. De behandeling met LMWH in de acute fase en vervolgens LMWH of VKA in de post-acute fase is de huidige standaard en kan nog steeds worden aanbevolen. In overleg met de patiënt kan een DOAC als alternatief worden voorgeschreven voor de post-acute fase, mits in afwezigheid van BCS en cruciale comorbiditeit zoals Child-Pugh C levercirrose, darmischemie of ernstige nierfunctiestoornissen. Met de acute fase wordt het moment van diagnose bedoeld, waarin sommige patiënten klinisch worden behandeld. Het post-acute moment kenmerkt zich door belangrijk herstel van klachten en de ambulante setting waarbij orale intake geen probleem (meer) is. Daarnaast is het belangrijk bij de start van antistollingsbehandeling, of binnen enkele weken na start, de aanwezigheid van slokdarmvarices te beoordelen en indien aanwezig te behandelen. Dit met het risico op potentieel levensbedreigende bloedingen.

Gezien het ontbreken van voldoende bewijs over de veiligheid en effectiviteit van DOACs in vergelijking met de huidige behandeling met LMWH of VKA zijn de aanbevelingen zwak geformuleerd. Deze onzekerheid maakt dat de behandeling met LMWH of VKA ook in de post-acute fase de keuze van voorkeur blijft, waarbij het niet zeker is of een DOAC een verstandig(er) alternatief is.

Onderbouwing

Achtergrond

Patients with acute symptoms of splanchnic vein thrombosis (SVT, thrombosis of mesenteric vein, portal vein, splenic vein, and/or hepatic veins) are treated with anticoagulants. Treatment with anticoagulants seems beneficial for prevention of recurrent thrombosis, bleeding and development of portal hypertension (Candeloro, 2022; Valeriani, 2021 and Valeriani, 2021). Traditionally vitamin K antagonists (VKA) or low molecular weight heparins (LMWH) have been described for this type of venous thromboembolism (VTE). The large direct oral anticoagulants (DOAC) RCTs were performed in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism and patients with SVT were not included. The question is whether DOACs can be recommended for the treatment of patients with SVT having an indication for anticoagulants. Since many patients with SVT may have comorbidities/ bleeding risk factors, including portal hypertension and oesophageal varices, that are of clinical relevance for the use of anticoagulation and particularly DOACs, the lack of (experience in) a widely available antidote, can have clinical implications and part of decision making. Here we reviewed the present literature on the use of DOACs in patients with SVT.

Conclusies / Summary of Findings

General remarks

In selection of the studies, it seemed difficult to select the studies that only included patients with an acute SVT. In part of the studies, it was not specified whether patients with acute and/or chronic SVT were included (Nagaoki, 2018 and Zhang, 2023). The working group decided to include those studies in the literature analysis, as in clinical practice it is also often not known if a SVT is recent or of older age. Besides, in most of the studies patients with PVT were included and it is therefore not sure whether results are also applicable to patients with other SVT. It is important to take this into account in interpreting the results.

Major bleeding

Total group and patients with cirrhosis (all comparisons)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of DOACs on the outcome measure major bleeding when compared with LMWH/VKA in adult patients with SVT/in adult patients with SVT and cirrhosis. <i>Sources: Valeriani, 2021; Ilcewicz (2021); Naymagon (2021); Kawata (2021) and Zhang (2023)</i>

Patients without cirrhosis (all comparisons)

No GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure major bleeding (according to ISTH criteria) for patients without cirrhosis. Therefore no conclusion can be drawn on the effect of DOAC on the outcome measure major bleeding in patients with SVT without cirrhosis, compared to LMWH/VKA.

Progression of SVT

Total group and patients with cirrhosis (all comparisons)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of DOACs on the outcome measure progression of SVT when compared with LMWH/VKA in adult patients with SVT/in adult patients with SVT and cirrhosis. <i>Source: Valeriani, 2021; Ilcewicz, 2021; Kawata, 2021 and Naymagon, 2021</i>

Patients without cirrhosis (all comparisons)

No GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure progression of SVT for patients without cirrhosis. Therefore no conclusion can be drawn on the effect of DOAC on the outcome measure progression of SVT in patients with SVT without cirrhosis, compared to LMWH/VKA.

(Partial) Resolution of SVT

Total group and patients with cirrhosis and without cirrhosis (all comparisons)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of DOACs on the outcome measure (partial) resolution of SVT when compared with LMWH/VKA in adult patients with SVT. <i>Sources: Valeriani, 2021; Kawata, 2021; Naymagon, 2020; Naymagon, 2021, Naymagon, 2021_B and Zhang, 2023</i>

Mortality

Total group and patients with cirrhosis (all comparisons)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of DOACs on the outcome measure mortality when compared with LMWH/VKA in adult patients with SVT/in adult patients with SVT and cirrhosis. <i>Source: Naymagon, 2021</i>

Patients without cirrhosis (all comparisons)

No GRADE	Data is too limited. Therefore no conclusion can be drawn on the effect of DOAC on the outcome measure mortality in patients with SVT without cirrhosis, compared to LMWH/VKA. <i>Source: Naymagon (2020)</i>

Clinically relevant non major bleeding*Total group (DOAC vs VKA or LMWH)*

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of DOACs on the outcome measure CRNMB (according to ISTH criteria) when compared with LMWH/VKA in adult patients with SVT. <i>Source: Kawata, 2021</i>

Patients with cirrhosis and patients without cirrhosis (all comparisons)

No GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure CRNMB (according to ISTH criteria) for patients with cirrhosis and patients without cirrhosis. Therefore no conclusion can be drawn on the effect of DOAC on the outcome measure CRNMB in patients with SVT with cirrhosis and patients with SVT without cirrhosis, compared to LMWH/VKA.

Recurrent VTE*Total group (DOAC vs VKA)*

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of DOACs on the outcome measure recurrent VTE when compared with VKA in adult patients with SVT. <i>Source: Ilcewicz, 2021</i>

Total group (DOAC vs LMWH)

No GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure recurrent VTE for patients without cirrhosis. Therefore no conclusion can be drawn on the effect of DOAC on the outcome measure recurrent VTE in patients with SVT nor on patients with SVT with cirrhosis, compared to LMWH.

Patients with cirrhosis and patients without cirrhosis (all comparisons)

No GRADE	Data is too limited. Therefore no conclusion can be drawn on the effect of DOAC on the outcome measure mortality in patients with SVT without cirrhosis, compared to LMWH/VKA. <i>Sources: Naymagon, 2020 and Ilcewicz, 2021</i>

Liver failure

No GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure liver failure. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of DOACs on the outcome measure liver failure in adults with acute SVT compared to LMWH/VKA.

Liver transplantation

No GRADE	None of the included studies reported on the outcome measure liver transplantation. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of DOACs on the outcome measure liver transplantation in adults with SVT compared to LMWH/VKA.

Need for surgical or radiological intervention

No GRADE	Data was too limited. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of DOACs on the outcome measure need for surgical or radiological intervention in adults with acute SVT compared to LMWH/VKA. <i>Sources: Naymagon, 2020 and Naymagon, 2021_B</i>

Samenvatting literatuurDescription of studies

Valeriani (2021) performed a systematic review to evaluate the effect of anticoagulation treatments in adults with splanchnic vein thrombosis. Several databases were searched up to December 2019, including Medline and Embase. They included 97 studies (N=7969), of which four studies reported data on the effect of treatment with direct oral anticoagulants (DOAC) (Hanafy, 2019; Nagaoki, 2018; Wille, 2019 and Sharma, 2020). However, only the study of Nagaoki (2018) was included in our literature analysis, since the publication of Hanafy (2019) was retracted, Sharma (2020) included also patients in the DOAC-group, when they switched from treatment with VKA to treatment with DOAC and the number of patients using DOAC was too limited in Wille (2018). Quality of the observational studies was assessed using the ROBINS-I tool.

Naymagon (2020) performed a retrospective cohort study to evaluate the efficacy and safety of DOACs in patients with non-cirrhotic acute portal vein thrombosis (PVT), compared to treatment with VKA, LMWH or no anticoagulation. They included 330 patients in a large urban tertiary center in the USA. In total, 108 patients received warfarin, 70 patients received enoxaparin and 93 patients received DOACs. Results on the no

anticoagulation group are not considered in our literature analysis. Results on the outcome bleeding events and mortality were reported for the different anticoagulation groups, which was the case for other outcome measures.

Ilcewicz (2021) performed a retrospective cohort study to evaluate the effectiveness and safety of DOACs in patients with new PVT, compared to treatment with warfarin. They included 33 patients admitted to a large academic medical center in the USA. In total, 20 patients received DOACs and 13 patients received warfarin. Patients with cirrhosis were also included (N=10). Important outcome measures were bleeding events and recurrence of thrombo-embolic events.

Kawata (2021) performed a retrospective cohort study to evaluate the management and outcomes of patients with SVT. They included 155 patients with a newly diagnosed episode of SVT at the Thrombosis Clinic in a tertiary care hospital in Canada, of which 47 received DOAC and 98 received LWMH or VKA. SVT should have been objectively documented by imaging. Patients with cirrhosis were also included. Progression of SVT, major bleeding and clinically relevant non major bleeding (CRNMB) were important outcome measures.

Naymagon (2021) performed a retrospective cohort study to share their experiences with the anticoagulation treatment of patients with PVT and liver cirrhosis. They included 214 patients with an acute PVT and cirrhosis which were seen in a tertiary care hospital in the USA and primarily focused on the comparison between patients treated with anticoagulation (DOAC (N=18), warfarin (N=26) and enoxaparin (N=42)), and patients not treated with anticoagulation. Patients not receiving any anticoagulant were not included in our analysis. They also reported outcomes by the different anticoagulants, namely major bleeding, mortality and extension of the PVT.

Naymagon (2021-B) performed a retrospective cohort study to compare anticoagulants in the treatment of patients with acute PVT and inflammatory bowel disease (IBD). They included 63 patients which were seen in a tertiary care hospital in the USA. Patients received DOAC (N=23), warfarin (N=22) or enoxaparin (N=13). Five patients did not receive any anticoagulation, but were not included in our analysis. They reported on amongst others mortality, major bleeding and need for an additional intervention.

Zhang (2023) performed a retrospective cohort study to evaluate the safety and efficacy of anticoagulants in the treatment of PVT in patients with cirrhosis. They included 77 patients who were admitted to the liver disease center of a tertiary hospital in China. Their study focused primarily on the comparison between anticoagulation (DOAC, N=18; warfarin, N=6, heparin, N=1 and nadroparin, N=2)) and no-anticoagulation (N=50). They only compared the safety of DOAC versus warfarin. Therefore only data on the outcome measure major bleeding is included in our analysis.

Table 1 lists more details on the included studies.

Author, year (design)	Participants	Characteristics of PVT	Liver cirrhosis and malignancy (%)	Intervention	Comparison	Follow-up

Nagaoki (2018), retrospective	N=50 (I: 20, C: 30) Age: I: 69 (53-74), C: 67 (24-83) Sex (M): I: 35, C: 57	PVT, not reported whether it was acute or chronic	Cirrhosis: 100 Malignancy: <i>HCC</i> I: 30; C: 63	Edoxaban* mean duration: 6 months	VKA* mean duration: 6 months	6 months
Naymagon (2020), retrospective	N=330, of which N=57 not using AC (I 93, C1 108, C2 70) Age: I: 47.1 (15.2); C1: 50.4 (14.8); C2: 51.4 (16.9) Sex (M): I: 50.5; C1: 52.8; C2: 38.6	PVT, acute	Cirrhosis: 0 Malignancy: <i>Non-HCC malignancy</i> I: 5.4; C1: 1.9; C2: 14.3	Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban At least for 3 months	VKA (C1), LMWH (C2), Fondaparinux**, no AC** At least for 3 months	I: 28.1 ± 11.3 months C1: 55.8 ± 27.4 months C2: 33.0 ± 18.9 months
Ilcewicz (2021), retrospective	N=33 (I:13, C: 20) Age: I: 60 ± 18; C: 51 ± 12 Sex (M) I: 69; C: 75	New PVT	Cirrhosis: <i>Previous diagnosis of cirrhosis</i> I:38; C: 25 Malignancy: NR	Apixaban, rivaroxaban mean duration: 3 months	VKA mean duration: 3 months	90 days

Kawata (2021), retrospective	N=136 (I: 43, C: 93) Age: I: 59±15; C: 55±15 Sex (M): I: 64; C: 59	New episode of SVT	Cirrhosis: 19.4 Malignancy: <i>Abdominal malignancy</i> 31	Apixaban, edoxaban, rivaroxaban mean duration: 483 (359 – 606) days	VKA/LMWH/no AC** mean duration: 483 (359 – 606) days	6 (3-10) months for thrombotic outcomes and 9 (4-15) months for bleeding outcomes
Naymagon (2021), retrospective	N=214, of which N=86 using AC Age:**** 60 (54–67) Sex (M): **** 60.5	Acute PVT	Cirrhosis: 100 Malignancy: <i>Concurrent HCC</i> : 15.1	Rivaroxaban, apixaban, dabigatran median duration of AC: 18.8 (10.8–52.8) months	Warfarin/enoxaparin/no AC** median duration of AC: 18.8 (10.8–52.8) months	NR Median of 21 (11–44) months for patients using AC
Naymagon (2021_B) retrospective	N=63, of which N=58 using AC Age (median (IQR)): I: 42 (29-53); C1: 43 (33-54); C2: 44 (32-53) Sex (M): I: 73.9; C1: 46.2; C2: 63.6	Acute PVT and IBD	Cirrhosis: 6 Malignancy: NR	Rivaroxaban, apixaban, dabigatran median duration 3.9 (2.7-6.1) months	Warfarin (C1), enoxaparin (C2)/no AC** median duration of warfarin 8.5 (3.9-NA) months, for enoxaparin not reported	I: 12 (6-35) months C1: 43 (9-80) months C2: 23 (10-58) months

Zhang (2023), retrospective	N=77 of which N=27 using AC Age: 60.4 ± 12.3*** Sex (M): 67***	PVT, not reported whether it was acute or chronic	Cirrhosis: 100 Malignancy: <i>HCC</i> 7	DOAC Median duration of AC: 6 (2-11) months	Warfarin Median duration of AC: 6 (2-11) months	NR Median of 28.5 months for patients using AC

*All patients were first treated with danaparoid sodium and Anthrobin P for 3 days at 1500 units/day i.v. in those patients whose antithrombin III activity decreased by less than 70%. ** Not included in our literature analysis. ***Age and sex are not reported by AC used but only for the total group patients receiving anticoagulants.

Results are reported as % (sex, cirrhosis and malignancy) or as mean ± SD/Median (IQR, age). DOAC: direct oral anticoagulants; HCC: hepatocellular carcinoma; IBD: inflammatory bowel disease; LMWH: low-molecular weight heparin; M: Male; NR: not reported; PVT: Portal vein thrombosis; VKA: vitamin K antagonist

Results

Since part of the studies compared data on treatment with DOAC versus VKA, and on DOAC versus LMWH, it was decided to present the data on those comparisons separately.

Major bleeding

Valeriani (2021), Ilcewicz (2021), Kawata (2021), Naymagon (2021) and Zhang (2023) reported on major bleeding, which was defined as a fatal and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, bleeding leading to a reduction of 2 g/dl or more in hemoglobin concentration or necessitating transfusion of two or more blood units (according to ISTH criteria). Valeriani (2021) included only data of Nagaoki (2018).

Besides, Naymagon (2020) and Naymagon (2021_B) reported on major bleeding, which was however defined as GRADE 3 or 4 according to WHO criteria. We decided not to include these data in the pooled data analysis, but report them separately.

Total group

DOAC vs VKA

Nagaoki (2018), Ilcewicz (2021), Naymagon (2021) and Zhang (2023) reported on major bleeding, for the comparison DOAC versus VKA. In total for 7/69 (10.1%) patients a major bleeding was reported in the DOAC group, compared to 8/82 (9.8%) patients in the VKA group (Figure 1). This corresponds to a risk ratio (RR, 95%CI) of 1.13 (0.44 to 2.86), which is in favor of the VKA group. Corresponding risk difference (RD, 95%CI) is 0.01 (-0.09 to 0.10), which is not considered to be clinically relevant.

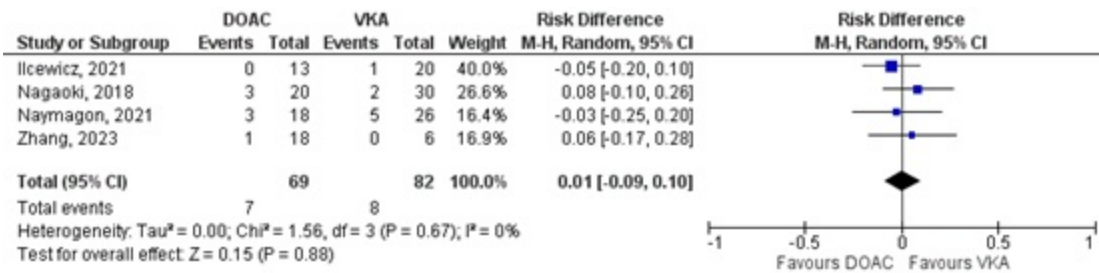


Figure 1: Forest plot for the effect of DOACs on the outcome measure major bleeding (according to ISTH criteria) in patients with acute splanchnic vein thrombosis, compared to VKA.

Naymagon (2020) and Naymagon (2021_B) reported that in respectively 2/93 (2.2%) and 0/18 (0%) of the patients in the DOAC group major bleeding was reported, compared to 26/108 (24.1%) and 3/22 (13.6%) patients in the VKA group. This corresponds to RRs (95%CI) of respectively 0.09 (0.02 to 0.37) and 0.17 (0.01 to 3.14) which are in favor of the DOAC groups. Corresponding RDs (95%CI) are -0.22 (-0.31 to -0.13) and -0.20 (-0.28 to -0.13), which is considered clinically relevant.

DOAC vs LMWH

Naymagon (2021) reported on major bleeding for the comparison DOAC versus LMWH. In the DOAC group, for 3/18 (16.7%) patients major bleeding was reported, compared to 9/42 (21.4%) patients in the LMWH group. This corresponds to a RR (95%CI) of 0.78 (0.24 to 2.54) which is in favor of the DOAC group. Corresponding RD (95%CI) is -0.05 (-0.26 to 0.16), which is considered clinically relevant.

Naymagon (2020) and Naymagon (2021_B) reported that in respectively 2/93 (2.2%) and 0/18 (0%) of the patients in the DOAC group major bleeding was reported, compared to 10/70 (14.3%) and 1/13 (7.7%) patients in the LMWH group. This corresponds to RRs (95%CI) of respectively 0.15 (0.03 to 0.67) and 0.25 (0.01 to 5.59) which are in favor of the DOAC group. Corresponding RDs (95%CI) are -0.26 (-0.37 to -0.15) and -0.08 (-0.25 to 0.10) which are considered clinically relevant.

DOAC vs LMWH/VKA

Kawata (2021) did not differentiate between patients receiving LMWH or VKA. They reported major bleeding in 3/47 (6.4%) patients in the DOAC group, compared to 6/98 (6.1%) patients in the LMWH/VKA group. This corresponds to a RR (95%CI) of 1.04 (0.27 to 3.99), which is in favor of the LMWH/VKA group. The corresponding RD (95%CI) is 0.00 (-0.08 to 0.09), which is not considered to be clinically relevant.

Patients with cirrhosis

DOAC vs VKA

Nagaoki (2018), Naymagon (2021) and Zhang (2023) reported on major bleeding in patients with cirrhosis for the comparison between DOAC versus VKA. In total, for 7/56 (12.5%) patients, major bleeding was reported in the DOAC group, compared to 7/62 (11.3%) patients in the VKA group (Figure 2). This corresponds to a RR (95%CI) of 1.22 (0.46 to 3.24) which is in favor of the VKA group. The corresponding RD (95%CI) is 0.05 (-0.07 to 0.17), which is considered clinically relevant.

Besides, Ilcewicz (2021) reported that for none of the 10 patients with a previous diagnosis of cirrhosis a bleeding event was reported.

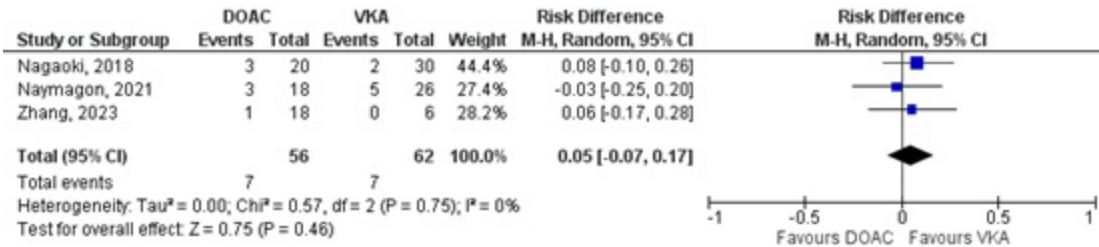


Figure 2: Forest plot for the effect of DOACs on the outcome measure major bleeding (according to ISTH criteria) in patients with acute splanchnic vein thrombosis and cirrhosis, compared to VKA.

DOAC vs LMWH

Naymagon (2021) reported on the outcome measure major bleeding in patients with cirrhosis for the comparison between DOAC versus LMWH – see also the results for the total group: in the DOAC group, for 3/18 (16.7%) patients a major bleeding was reported, compared to 9/42 (21.4%) patients in the LMWH group. This corresponds to a RR (95%CI) of 0.78 (0.24 to 2.54) which is in favor of the DOAC group. Corresponding RD (95%CI) is -0.05 (-0.26 to 0.16), which is considered clinically relevant.

Patients without cirrhosis

Naymagon (2020) reported on major bleeding in patients without cirrhosis, which was defined as GRADE 3 or 4 according to the WHO criteria. Data are reported here, but not used to draw conclusions on the effect of DOAC on the outcome measure major bleeding in patients without cirrhosis, compared to either VKA or LMWH.

DOAC vs VKA

Naymagon (2020) reported on major bleeding in patients without cirrhosis for the comparison DOAC versus VKA. For 2/93 (2.2%) of the patients in the DOAC group major bleeding was reported, compared to 26/108 (24.1%) patients in the VKA group. This corresponds to a RR (95%CI) of 0.09 (0.02 to 0.37), which is in favor of the DOAC group. Corresponding RD (95%CI) is -0.22 (-0.31 to -0.13), which is considered clinically relevant.

DOAC vs LMWH

Naymagon (2020) reported on major bleeding in patients without cirrhosis for the comparison DOAC versus LMWH. For 2/93 (2.2%) in the DOAC group major bleeding was reported, compared to 10/70 (14.3%) patients in the LMWH group. This corresponds to a RR (95%CI) of 0.15 (0.03 to 0.67) which is in favor of the DOAC group. Corresponding RD (95%CI) is -0.12 (-0.21 to -0.03), which is considered clinically relevant.

Progression of SVT

Valeriani (2021), Ilcewicz (2021), Kawata (2021) and Naymagon (2021) reported on progression of SVT which was respectively defined as progression of SVT at follow-up imaging (Valeriani, 2021), extension into previously uninvolved vessels or increase in the length/volume of the clot in the same vessel on imaging at 3, 6, and between 6 and 24 months, with a minimum observation period of 6 months (Kawata, 2021), PVT extension (Naymagon, 2021) or not defined (Ilcewicz, 2021). Valeriani (2021) included data of Nagaoki (2018).

Total group

DOAC vs VKA

Nagaoki (2018), Ilcewicz (2021) and Naymagon (2021) reported on progression SVT for the comparison DOAC vs VKA. In total, for 2/51 (3.9%) of the patients in the DOAC group was progression of SVT reported, compared to 19/76 (25%) patients in the VKA-group (Figure 4). This corresponds to a RR (95%CI) of 0.22 (0.06 to 0.82), which is in favor of the DOAC group. Corresponding RD (95%CI) is -0.18 (-0.41 to 0.05), which is considered clinically relevant.

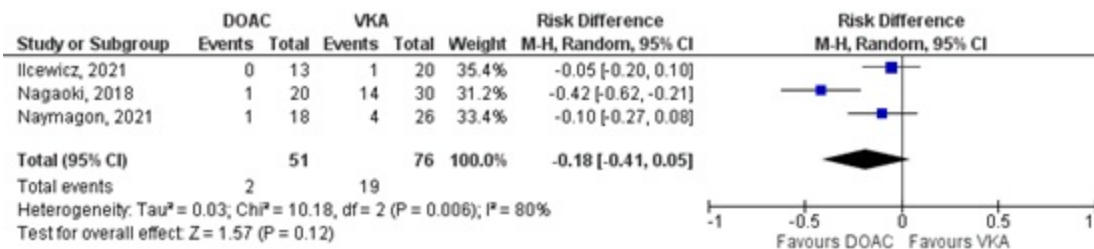


Figure 3: Forest plot for the effect of DOACs on the outcome measure progression of SVT in patients with acute splanchnic vein thrombosis, compared to VKA.

DOAC vs LMWH

Naymagon (2021) reported on progression of SVT for the comparison DOAC vs LMWH. For one of the patients in the DOAC group (N=18) progression of SVT was reported, compared to 8/42 (19.0%) patients in the LMWH group. The corresponding RR (95%CI) is 0.29 (0.04 to 2.16), which is in favor of the DOAC group. The corresponding RD (95%CI) is -0.13 (-0.29 to 0.02), which is considered clinically relevant.

DOAC vs LMWH/VKA

Kawata (2021) did not differentiate between patients receiving LMWH or VKA. In total for 3/43 (7.0%) patients, progression of SVT was reported in the DOAC group, compared to 5/93 (5.4%) patients in the LMWH/VKA group. This corresponds to a RR (95%CI) of 1.16 (0.29 to 4.62), which is in favor of the LMWH/VKA group. The corresponding RD (95%CI) is 0.01 (-0.08 to 0.10), which is not considered clinically relevant.

Patients with cirrhosis

DOAC vs VKA

Nagaoki (2018), Ilcewicz (2021) and Naymagon (2021) reported on progression of SVT for the comparison DOAC versus VKA in patients with cirrhosis. As is depicted in Figure 3, RDs (95%CI) based on data of Nagaoki (2018) and Naymagon (2021) are respectively -0.42 (-0.62 to -0.21) and -0.10 (-0.27 to 0.08), which are in favor of the DOAC group and are not considered clinically relevant. Finally, Ilcewicz (2021) reported that in none of the 10 patients with previous diagnosis of cirrhosis progression of SVT was found.

DOAC vs LMWH

Naymagon (2021) reported on progression of SVT for the comparison DOAC vs LMWH in patients with cirrhosis – see also results for the total group: for one of the patients in the DOAC group (N=18) progression of SVT was reported, compared to 8/42 (19.0%) patients in the LMWH group. The corresponding RR (95%CI)

is 0.29 (0.04 to 2.16), which is in favor of the DOAC group. The corresponding RD (95%CI) is -0.13 (-0.29 to 0.02), which is considered clinically relevant.

Patients without cirrhosis

None of the included studies reported on progression of SVT for patients without cirrhosis.

(partial) Resolution of SVT

Valeriani (2021), Kawata (2021), Naymagon (2020), Naymagon (2021-B), Naymagon (2021) and Zhang (2023) reported on (partial) resolution of SVT which was respectively defined as:

- any grade of recanalization (partial or complete) at follow-up imaging (Valeriani, 2021);
- either complete resolution (no evidence of thrombus in subsequent imaging) or partial resolution (objective reduction in the number of vessels involved or the length of the clot), on imaging at three, six, and between six and 24 months, with a minimum observation period of six months (Kawata, 2021);
- complete radiographic resolution of PVT established on follow-up imaging (Naymagon, 2020; Naymagon, 2021 and Naymagon, 2021_B);
- partial (> 50% reduction of the thrombus) or complete (complete disappearance of the thrombus) PVT recanalization (Zhang, 2023).

Valeriani (2021) included data of Nagaoki (2018).

Total group

DOAC vs VKA

Nagaoki (2021), Naymagon (2020), Naymagon (2021), Naymagon (2021_B) and Zhang (2023) reported on (partial) resolution of SVT for the comparison DOAC vs VKA. In total, for 111/154 (72.1%) of the patients in the DOAC-group was complete resolution of SVT reported, compared to 69/186 (37.7%) patients in the VKA-group (Figure 4). This corresponds to a RR (95%CI) of 5.18 (1.49 to 18.09), which is in favor of the DOAC-group. Corresponding RD (95%CI) is 0.35 (0.15 to 0.56), which is considered clinically relevant.

Zhang (2023) reported on partial or complete SVT recanalization. However, number of events was not reported. Therefore, these data could not be included in the pooled analysis. Hazard ratio (95%CI) was 4.05 (0.5 to 37.7), which is in favor of the DOAC-group and is considered clinically relevant.

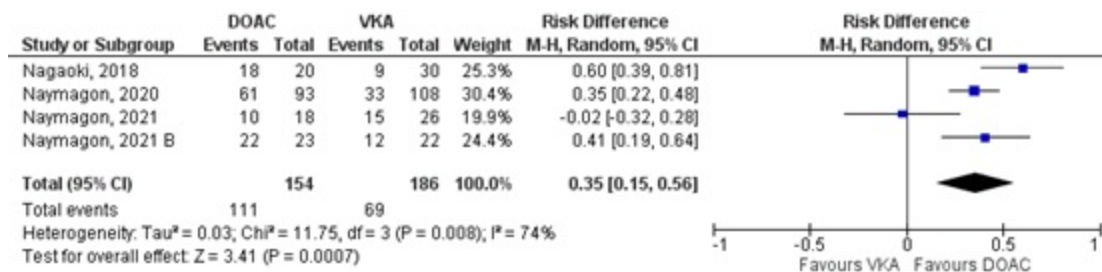


Figure 4: Forest plot for the effect of DOACs on the outcome measure (partial) resolution of SVT in patients with acute splanchnic vein thrombosis, compared to VKA.

DOAC vs LMWH

Naymagon (2020), Naymagon (2021), Naymagon (2021_B) reported on (partial) resolution of SVT for the comparison DOAC vs LMWH. In total, for 93/134 (69.4%) of the patients in the DOAC group was complete resolution of SVT reported, compared to 66/125 (52.8%) patients in the VKA-group (Figure 5). This corresponds to a RR (95%CI) of 1.21 (1.01 to 1.46), which is in favor of the DOAC-group. Corresponding RD (95%CI) is 0.12 (0.01 to 0.24), which is considered clinically relevant.

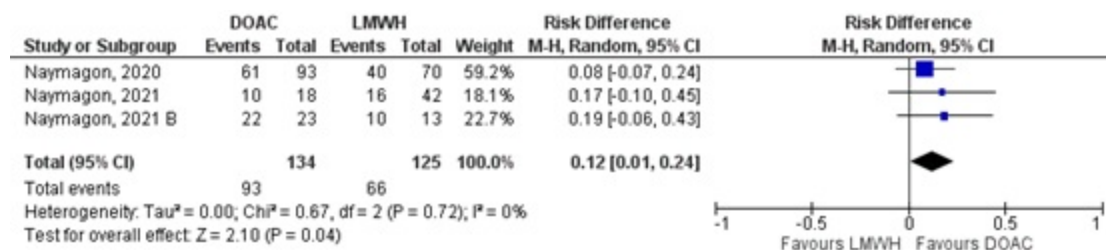


Figure 5: Forest plot for the effect of DOACs on the outcome measure (partial) resolution of SVT in patients with acute splanchnic vein thrombosis, compared to LMWH.

DOAC vs LMWH/VKA

Kawata (2021) did not differentiate between patients receiving LMWH or VKA. In total, for 25/43 (58.1%) patients (partial) resolution of SVT was reported in the DOAC-group, compared to 54/83 (65.1%) patients in the LMWH/VKA-group. This corresponds to a RR (95%CI) of 0.89 (0.66 to 1.20), which is in favor of the LMWH/VKA-group. The corresponding RD (95%CI) is -0.07 (-0.25 to 0.11), which is considered clinically relevant.

Patients with cirrhosis

DOAC vs VKA

Nagaoki (2021), Naymagon (2021) and Zhang (2023) reported on (partial) resolution of SVT for the comparison DOAC vs VKA. Zhang (2023) did not report the number of events, so results could not be pooled and are reported in Table 2. Results are inconsistent, since Nagaoki (2021) and Zhang (2023) reported results in favor of the DOAC-group while Naymagon (2021) reported a non-clinically relevant difference in favor of the VKA-group.

Table 2: Results on the effect of DOACs on the outcome measure (partial) resolution of SVT in patients with acute splanchnic vein thrombosis and cirrhosis, compared to VKA.

Study	DOAC-group (n/N (%))	VKA-group (n/N (%))	Effect estimate (95%CI)
Nagaoki (2021)	18/20 (90)	9/30 (30)	RD: 0.60 (0.39 to 0.81) RR: 3.00 (1.70 to 5.28)
Naymagon (2021)	10/18 (55.6)	15/26 (57.7)	RD: -0.02 (-0.32 to 0.28) RR: 0.96 (0.57 to 1.63)
Zhang (2023)	NR	NR	HR: 4.045 (0.52 to 37.67)

RD: Risk difference, RR: risk ratio, HR: Hazard ratio, DOAC: direct oral anticoagulants, NR: not reported, VKA: vitamin K antagonists

DOAC vs LMWH

Naymagon (2021) reported on (partial) resolution of SVT for the comparison DOAC vs LMWH. For 10/18 (55.6%) patients (partial) resolution of SVT was reported in the DOAC-group, compared to 16/42 (0.4%) patients in the LMWH/VKA-group. This corresponds to a RR (95%CI) of 1.46 (0.83 to 2.57), which is in favor of the DOAC-group. The corresponding RD (95%CI) is 0.17 (-0.10 to 0.45), which is considered clinically relevant.

Patients without cirrhosis

DOAC vs VKA

Naymagon (2020) and Naymagon (2021_B) reported on (partial) resolution of SVT for the comparison DOAC vs VKA. Results are reported in Table 3. Differences are in favor of the DOAC-group and are considered clinically relevant.

Table 3: Results on the effect of DOACs on the outcome measure (partial) resolution of SVT in patients with acute splanchnic vein thrombosis without cirrhosis, compared to VKA.

Study	DOAC-group (n/N (%))	VKA-group (n/N (%))	Effect estimate (95%CI)
Naymagon (2020)	61/93 (65.6)	33/108 (30.6)	RD: 0.35 (0.22 to 0.48) RR: 2.15 (1.56 to 2.96)
Naymagon (2021_B)	22/23 (95.7)	12/22 (54.5)	RD: 0.41 (0.19 to 0.64) RR: 1.75 (1.19 to 2.59)

RD: Risk difference, RR: risk ratio, DOAC: direct oral anticoagulants, VKA: vitamin K antagonist

DOAC vs LMWH

Naymagon (2020) and Naymagon (2021_B) reported on (partial) resolution of SVT for the comparison DOAC vs LMWH. Results are reported in Table 4. Differences are in favor of the DOAC-group and are considered clinically relevant.

Table 4: Results on the effect of DOACs on the outcome measure (partial) resolution of SVT in patients with acute splanchnic vein thrombosis without cirrhosis, compared to LMWH.

Study	DOAC-group (n/N (%))	LMWH-group (n/N (%))	Effect estimate (95%CI)
Naymagon (2020)	61/93 (65.6)	40/70 (57.1)	RD: 0.08 (-0.07 to 0.24) RR: 1.15 (0.89 to 1.47)
Naymagon (2021_B)	22/23 (95.7)	10/13 (76.9)	RD: 0.19 (-0.06 to 0.43) RR: 1.24 (0.91 to 1.70)

RD: Risk difference, RR: risk ratio, DOAC: direct oral anticoagulants, LMWH: low molecular weight heparin

Mortality

Naymagon (2020), Naymagon (2021) and Naymagon (2021_B) reported on mortality, which was not further defined.

Total group

DOAC vs VKA

Naymagon (2021) reported on mortality for the comparison DOAC versus VKA. In the DOAC group, 3/18

(16.7%) of the patients died, compared to 4/26 (15.4%) in the warfarin group. This corresponds to a RR (95%CI) of 1.08 (0.28 to 4.27), which is in favor of the VKA group. The corresponding RD (95%CI) is 0.01 (-0.21 to 0.23) which is not considered clinically relevant.

DOAC vs LMWH

Naymagon (2021) reported on mortality for the comparison DOAC versus LMWH. In the DOAC group, 3/18 (16.7%) of the patients died, compared to 8/42 (19.1%) in respectively the warfarin and enoxaparin group. This corresponds to a RR (95%CI) of 0.88 (0.26 to 2.92), which is in favor of the DOAC group. The corresponding RD (95%CI) is -0.02 (-0.23 to 0.19) which is not considered clinically relevant.

Naymagon (2020) and Naymagon (2021_B) reported also on mortality, but data was very limited. Naymagon (2020) reported that 12/330 (3.6%) patients died, of which three were related to PVT (enoxaparin group: N=1/70, warfarin group: N=1/108, DOAC group: N=0/93). Naymagon (2021_B) reported that 2/58 patients died during follow-up, of which one was related to PVT (warfarin group: N=1/22, enoxaparin group: N=0/13 and DOAC group: N=0/23). Since data is too limited, it cannot be used to draw conclusions on the effect of DOAC on the outcome measure mortality in patients with SVT, compared to conventional anticoagulation.

Patients with cirrhosis

DOAC vs VKA

Naymagon (2021) reported on mortality for the comparison DOAC versus VKA in patients with cirrhosis – see also results on the total group: in the DOAC group, 3/18 (16.7%) of the patients died, compared to 4/26 (15.4%) in the warfarin group. This corresponds to a RR (95%CI) of 1.08 (0.28 to 4.27), which is in favor of the VKA group. The corresponding RD (95%CI) is 0.01 (-0.21 to 0.23) which is not considered clinically relevant.

DOAC vs LMWH

Naymagon (2021) reported on mortality for the comparison DOAC vs LMWH – see also results on the total group: in the DOAC group, 3/18 (16.7%) of the patients died, compared to 8/42 (19.1%) in respectively the warfarin and enoxaparin group. This corresponds to a RR (95%CI) of 0.88 (0.26 to 2.92), which is in favor of the DOAC group. The corresponding RD (95%CI) is -0.02 (-0.23 to 0.19) which is not considered clinically relevant.

Patients without cirrhosis

Naymagon (2020) reported on mortality in patients without cirrhosis – see also results on the total group: they reported that 12/330 (3.6%) patients died, of which three were related to PVT (enoxaparin group: N=1/70, warfarin group: N=1/108, DOAC group: N=0/93). Results are too limited to draw conclusions.

Clinically relevant non-major bleeding (CRNMB)

Kawata (2021) reported on CRNMB, which was defined according to the criteria of ISTH.

Total group – DOAC versus LMWH/VKA

Kawata (2021) reported on CRNMB for the comparison DOAC versus LMWH/VKA. In the DOAC group, for 1/47 (2%) patients a CRNMB was reported, compared to 4/98 (4%) patients in the LMWH/VKA group. This corresponds to an RR (95%CI) of 0.52 (0.06 to 4.54), which is in favor of the DOAC group. Corresponding RD (95%CI) is -0.02 (-0.08 to 0.04). This difference is not considered clinically relevant.

Patients with cirrhosis

None of the included studies reported on CRNMB for patients with SVT and cirrhosis.

Patients without cirrhosis

None of the included studies reported on CRNMB for patients with SVT, without cirrhosis.

Recurrent VTE

Ilcewicz (2021) reported on recurrent thrombo-embolic events, which was defined as VTE of typical locations, including peripheral deep vein thrombosis and pulmonary embolism, new or worsened index PVT, and other atypical VTE. We considered data on worsening of PVT in the systematic analysis for the outcome measure progression of SVT.

Total group

DOAC vs VKA

Ilcewicz (2021) reported on recurrent thrombo-embolic events. In the DOAC group for none of the 13 patients a recurrent thrombo-embolic was reported, compared to 3/20 (15%) patients in the warfarin group. For all of them a new SVT was reported.

All comparisons

Naymagon (2020) reported that recurrence of SVT was not associated with type of anticoagulants and occurred in 9 of all included 330 patients (2.7%, patients without receiving anticoagulants were also included in this group, and effect measure was not reported). Data was too limited and was therefore not used to draw conclusions on the effect of DOAC on the outcome measure recurrent VTE in patients with SVT, compared to conventional anticoagulation.

Patients with cirrhosis

Ilcewicz (2021) reported that in none of the 10 patients with cirrhosis a recurrent VTE was found. Therefore, data is too limited to draw conclusions.

Patients without cirrhosis

Naymagon (2020) reported on recurrence of SVT in patients without cirrhosis – see also results for the total group. In short, they reported that recurrence of SVT was not associated with type of anticoagulants and occurred in 9 of all included 330 patients (2.7%, patients without receiving anticoagulants were also included in this group, and effect measure was not reported).

Liver failure and liver transplantation

None of the included studies reported on liver failure and liver transplantation.

Need for surgical or radiological intervention

Total group

None of the included studies reported on need for surgical or radiological intervention by the different anticoagulation groups. However, Naymagon (2021-B) reported that three of the patients who developed

symptomatic portal hypertension (SPH) received a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (enoxaparin-group: N=2/13, warfarin group: N=1/22, DOAC group: N=0/23). Besides, Naymagon (2020) reported that 24/104 (23%) of the patients developing chronic SPH received a TIPS. They concluded that this was not significantly different between the groups (including also the non-anticoagulants group). Data was too limited and was therefore not used to draw conclusions on the effect of DOAC on the outcome measure need for surgical or radiological intervention in patients with SVT, compared to conventional anticoagulation.

Patients with cirrhosis

None of the included studies reported on need for surgical or radiological intervention for patients with cirrhosis.

Patients without cirrhosis

Naymagon (2020) reported on patients without cirrhosis who developed chronic SPH and received a TIPS – see also results for the total group. In short, they reported that 24/104 (23%) of the patients developing chronic SPH received a TIPS. They concluded that this was not significantly different between the groups (including also the non-anticoagulants group).

Level of evidence of the literature

General remarks

In part of the studies, it was not specified whether patients with acute and/or chronic SVT were included (Nagaoki, 2018 and Zhang, 2023).

Major bleeding

All comparisons

The evidence regarding the outcome measure major bleeding (according to ISTH criteria) came from observational studies and therefore the level of evidence started as low. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias in the studies (e.g. events might have been missed due to retrospective design of the study, risk on indication bias, time frame differed between the groups and risk on (residual) confounding, downgraded 2 levels). Besides, the effect estimate (95%CI) crossed the thresholds for clinical relevance (serious imprecision, downgraded 2 levels).

Patients without cirrhosis

None of the included studies reported on major bleeding (according to ISTH criteria) for patients without cirrhosis.

Progression of SVT

Total group (DOAC vs LMWH)

The evidence regarding the outcome measure progression of SVT came from observational studies and therefore the level of evidence started as low. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias in the studies (e.g. progression might have been missed since there was no routine imaging/imaging was not standardized, risk on indication bias, time frame differed between the groups and risk on (residual) confounding, downgraded 2 levels). Besides, the effect estimate (95%CI) crossed one of the thresholds for clinical relevance (serious imprecision, downgraded 1 level).

Total group (DOAC vs VKA), patients with cirrhosis (DOAC vs VKA and DOAC vs LMWH)

The evidence regarding the outcome measure progression of SVT came from observational studies and therefore the level of evidence started as low. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias in the studies (e.g. progression might have been missed since it was not sure whether there was routine imaging, risk on indication bias, time frame differed between the groups and risk on (residual) confounding, downgraded 2 levels). Besides, the effect estimate (95%CI) crossed the thresholds for clinical relevance (serious imprecision, downgraded 2 levels).

Patients without cirrhosis

None of the included studies reported on progression of SVT for patients without cirrhosis.

(partial) resolution of SVT*Total group (DOAC vs VKA) and patients without cirrhosis (DOAC vs VKA)*

The evidence regarding the outcome measure progression of SVT came from observational studies and therefore the level of evidence started as low. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias in the studies (e.g. (partial) resolution of SVT might have been missed since it was not sure whether there was routine imaging, risk on indication bias, time frame differed between the groups and risk on (residual) confounding, downgraded 2 levels). Besides, number of included patients was low (imprecision, downgraded 1 level).

Total group (DOAC vs LMWH)

The evidence regarding the outcome measure (partial) resolution of SVT came from observational studies and therefore the level of evidence started as low. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias in the studies (e.g. (partial) resolution might have been missed since there was no routine imaging/imaging was not standardized, risk on indication bias, time frame differed between the groups and risk on (residual) confounding, downgraded 2 levels). Besides, the effect estimate (95%CI) crossed one of the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded 1 level).

Patients with cirrhosis (DOAC vs VKA)

The evidence regarding the outcome measure (partial) resolution of SVT came from observational studies and therefore the level of evidence started as low. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias in the studies (e.g. (partial) resolution might have been missed since there was no routine imaging/imaging was not standardized, risk on indication bias, time frame differed between the groups and risk on (residual) confounding, downgraded 2 levels). Besides, results were inconsistent (inconsistency, downgraded 1 level) and the effect estimate (95%CI) crossed the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded 1 level).

Patients with cirrhosis (DOAC vs LMWH) and patients without cirrhosis (DOAC vs LMWH)

The evidence regarding the outcome measure (partial) resolution of SVT came from observational studies and therefore the level of evidence started as low. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias in the study (e.g. (partial) resolution might have been missed since there was no routine

imaging/imaging was not standardized, risk on indication bias, time frame differed between the groups and risk on (residual) confounding, downgraded 2 levels). Besides, the effect estimate (95%CI) crossed the thresholds for clinical relevance (imprecision, downgraded 2 levels).

Mortality

Total group (DOAC vs VKA and DOAC vs LMWH) and patients with cirrhosis (DOAC vs VKA and DOAC vs LMWH)

The evidence regarding the outcome measure mortality came from observational studies and therefore the level of evidence started as low. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias in the studies (e.g. risk on indication bias, time frame differed between the groups, patients with short follow-up were excluded and risk on (residual) confounding, downgraded 2 levels). Besides, the effect estimate (95%CI) crossed the thresholds for clinical relevance (serious imprecision, downgraded 2 levels).

Patients without cirrhosis

Data was too limited and could therefore not be used to draw conclusions on the effect of DOAC on the outcome measure recurrent mortality in patients with SVT without cirrhosis, compared to conventional anticoagulation.

Clinically relevant non major bleeding

Total group (DOAC vs VKA or LMWH)

The evidence regarding the outcome measure clinically relevant non major bleeding came from an observational study and therefore the level of evidence started as low. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias in the studies (e.g. events might have been missed due to retrospective design of the study, risk on indication bias, time frame differed between the groups and risk on (residual) confounding, downgraded 2 levels). Besides, the effect estimate (95%CI) crossed the thresholds for clinical relevance (serious imprecision, downgraded 2 levels).

Total group (DOAC vs VKA and DOAC vs LMWH), patients with cirrhosis and patients without cirrhosis

None of the included studies reported on CRNMB for patients with or without cirrhosis, nor for the comparisons between DOAC and VKA or DOAC and LMWH for the total group.

Recurrent VTE

Total group (DOAC vs VKA)

The evidence regarding the outcome measure recurrent VTE came from an observational study and therefore the level of evidence started as low. The level of evidence was downgraded to very low. There was high risk of bias in the study (e.g. recurrent VTE's might have been missed since there was no routine imaging, risk on indication bias, time frame differed between the groups and risk on (residual) confounding, downgraded 2 levels). Besides, the number of events (and patients) was very low (serious imprecision, downgraded 2 levels).

Total group (DOAC vs LMWH) and patients with cirrhosis

None of the included studies reported on recurrent VTE for patients with cirrhosis nor for the comparison between DOAC and LMWH.

Patients without cirrhosis

Data was too limited and could therefore not be used to draw conclusions on the effect of DOAC on the outcome measure recurrent VTE in patients with SVT without cirrhosis, compared to conventional anticoagulation.

Liver failure, liver transplantation and clinically relevant non major bleeding

None of the included studies reported on liver failure and liver transplantation. Therefore, no conclusion can be drawn on the effect of DOACs on the outcome measures liver failure and liver transplantation in adults with SVT.

Need for surgical or radiological intervention

Data was too limited and could therefore not be used to draw conclusions on the effect of DOAC on need for surgical or radiological intervention in patients with SVT, compared to conventional anticoagulation.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: what are the (un)desirable effects of treatment with Direct Oral Anticoagulants (DOAC) in adult patients with acute SVT, compared to treatment with low-molecular weight heparin (LMWH), vitamin K antagonist (VKA) or heparin?

P (Patients):	adult patients with acute SVT (acute portal vein thrombosis, acute Budd Chiari syndrome, acute hepatic vein thrombosis, acute splenic vein thrombosis, acute SVT, acute mesenteric vein thrombosis)
I (Intervention):	DOAC
C (Comparison):	LMWH, VKA, heparin
O (Outcomes):	major bleeding, clinically relevant non major bleeding (CRNMB), mortality, recurrent VTE, progression of SVT, (partial) resolution of SVT, liver failure, liver transplantation, need for surgical or radiological intervention

Relevant outcome measures

The guideline development group considered major bleeding, progression of SVT, (partial) resolution of SVT and mortality as critical outcome measures for decision making; CRNMB, recurrent venous thromboembolic event (VTE), liver failure, liver transplantation and need for surgical or radiological intervention as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Major bleeding: fatal bleeding, and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin levels of 1.24 mmol/L (20 g/L or greater) or more, or leading to a transfusion of 2 U or more of whole blood or red cells, as defined by International Society of Thrombosis and Haemostasis;

- Recurrent VTE: objectively confirmed VTE, including recurrent SVT;
- Need for surgical or radiological intervention: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS), thrombosuction, bowel resection.

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a risk difference of 3%* as a minimal clinically (patient) important difference for major bleeding, progression of SVT, (partial) resolution of SVT, mortality, clinically relevant non major bleeding and recurrent VTE. For all other outcome measures, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used as a threshold for clinically relevant differences: a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$), and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes.

Since presence of liver cirrhosis is an important underlying cause for SVT and factor in deciding on type of anticoagulants for the treatment of patients with SVT, subgroup analysis will be performed for patients with liver cirrhosis and patients without liver cirrhosis.

**Based on the differences applied in the guidelines on thromboprophylaxis in patients with COVID-19. This working group derived the minimal clinically (patient) important differences from the ACCP (2012).*

Search and select (Methods)

Two literature searches were performed. At first, we searched for systematic reviews and RCT and after this we performed an additional search to supplement the selected review(s) with observational studies that were published after the search date of the selected review(s).

Search 1: Systematic reviews (SR) and RCTs

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 5th, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 669 hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic reviews of) RCTs and observational studies which evaluated the effectiveness of DOAC in adult patients with acute SVT, compared to treatment with heparin, LMWH or VKA. 37 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 36 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and only one study was included (Valeriani, 2021).

Search 2: Observational studies

The search strategy of the systematic review (Valeriani, 2021) was completed on December 19th, 2019. Therefore, we performed an additional search on observational studies in the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) with relevant search terms between 1st of January 2019 until the 30th of October 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 553 hits. Studies were selected based on following criteria: observational studies which compared the effectiveness of DOAC in adult patients with acute SVT. The following studies were excluded:

- Switch over studies in which patients that switched from (long-term) conventional anticoagulants to

DOACs are considered as patients in the DOAC group.

- Studies that primarily included patients with chronic SVT.
- Studies that primarily included patients with hepatocellular carcinoma and SVT, because characteristics/treatment options/prognosis of those patients differ significantly from other patients with acute SVT.

In selection of the studies, it seemed difficult to select the studies that only included patients with an acute SVT. In the study of Khan (2022) 43% of the patients had a chronic SVT. This study was excluded. However, in other studies it was not specified whether patients with acute and/or chronic SVT were included (Nagaoki, 2018 and Zhang, 2023). The working group decided to include those studies in the literature analysis, as in clinical practice it is also often not known if an SVT is acute or of older age. It is however important to take this into account in interpreting the results.

18 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 12 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and six studies were included.

In total, 1 SR (search 1) and six observational studies (search 2) were included.

Results

Seven studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-10-2025

Beoordeeld op geldigheid : 23-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Agno W, Beyer Westendorf J, Contino L, Bucherini E, Sartori MT, Senzolo M, Grandone E, Santoro R, Carrier M, Delluc A, De Stefano V, Pomero F, Donadini MP, Tositto A, Becattini C, Martinelli I, Nardo B, Bertolotti L, Di Nisio M, Lazo-Langner A, Schenone A, Riva N. Rivaroxaban for the treatment of noncirrhotic splanchnic vein thrombosis: an interventional prospective cohort study. Blood Adv. 2022 Jun 28;6(12):3569-3578. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007397. PMID: 35439303; PMCID: PMC9631568.

Candeloro M, Valeriani E, Monreal M, Agno W, Riva N, Lopez-Reyes R, Peris ML, Beyer Westendorf J, Schulman S, Rosa V, López-Núñez JJ, Garcia-Pagan JC, Magaz M, Senzolo M, De Gottardi A, Di Nisio M. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: an individual patient data meta-analysis. Blood Adv. 2022 Aug 9;6(15):4516-4523. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007961. PMID: 35613465; PMCID: PMC9636325.

Carlin S, Cuker A, Gatt A, Gendron N, Hernández-Gea V, Meijer K, Siegal DM, Stanworth S, Lisman T, Roberts LN. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism and portal vein thrombosis in cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2024 Sep;22(9):2653-2669. doi: 10.1016/j.jtha.2024.05.023. Epub 2024 May 31. PMID: 38823454.

Van Dijk CE, Heim N and Witteveen J. Evaluatie van de ervaringen en kosten van antistollingszorg. Zorginstituut Nederland.

2020. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2020/10/20/evaluatie-antistollingszorg>

de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol*. 2022 Apr 14;: PMID: 35120736; PMCID: PMC11090185.

Hutchinson A, Rees S, Young A, Maraveyas A, Date K, Johnson MJ. Oral anticoagulation is preferable to injected, but only if it is safe and effective: An interview study of patient and carer experience of oral and injected anticoagulant therapy for cancer-associated thrombosis in the select-d trial. *Palliat Med*. 2019 May;33(5):510-517. doi: 10.1177/0269216318815377. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30488789; PMCID: PMC6506899.

Ilcewicz HN, Martello JL, Piechowski K. Evaluation of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants in the treatment of portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun 1;33(6):911-916. doi: 10.1097/MEG.0000000000001958. PMID: 33079786; PMCID: PMC8371984.

Kawata E, Siew DA, Payne JG, Louzada M, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Splanchnic vein thrombosis: Clinical manifestations, risk factors, management, and outcomes. *Thromb Res*. 2021 Jun;202:90-95. doi: 10.1016/j.thromres.2021.03.018. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33798804.

Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, Teraoka Y, Shinohara F, Nakamura Y, Hatooka M, Morio K, Nakahara T, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Ochi H, Chayama K. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2018 Jan;48(1):51-58. doi: 10.1111/hepr.12895. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28342265.

Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Troy K, Schiano T, Mascarenhas J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. *Blood Adv*. 2020 Feb 25;4(4):655-666. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001310. PMID: 32078681; PMCID: PMC7042983.

Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Mascarenhas J, Schiano T. Safety, Efficacy, and Long-Term Outcomes of Anticoagulation in Cirrhotic Portal Vein Thrombosis. *Dig Dis Sci*. 2021 Oct;66(10):3619-3629. doi: 10.1007/s10620-020-06695-4. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151401.

Naymagon L_B, Tremblay D, Zubizarreta N, Moshier E, Naymagon S, Mascarenhas J, Schiano T. The Natural History, Treatments, and Outcomes of Portal Vein Thrombosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jan 19;27(2):215-223. doi: 10.1093/ibd/izaa053. PMID: 32185400; PMCID: PMC8427727.

Valeriani E, Di Nisio M, Riva N, Cohen O, Garcia-Pagan JC, Magaz M, Porreca E, Ageno W. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2021 Mar 4;137(9):1233-1240. doi: 10.1182/blood.2020006827. PMID: 32911539.

Valeriani E, Di Nisio M, Riva N, Cohen O, Porreca E, Senzolo M, De Gottardi A, Magaz M, Garcia-Pagan JC, Ageno W. Anticoagulant Treatment for Splanchnic Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2021 Jul;121(7):867-876. doi: 10.1055/s-0040-1722192. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33525037.

Zhang Z, Zhao Y, Li D, Guo M, Li H, Liu R, Cui X. Safety, efficacy and prognosis of anticoagulant therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis: a retrospective cohort study. *Thromb J*. 2023 Jan 30;21(1):13. doi: 10.1186/s12959-023-00454-x. PMID: 36717831; PMCID: PMC9885579.

Antitrombotisch beleid na bariatrische chirurgie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale therapeutische antistollingsbehandeling bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan?

Aanbeveling

Geef patiënten die bariatrische chirurgie (gastric sleeve of gastric bypass) hebben ondergaan en vooraf een indicatie voor antistolling hadden, vanaf tenminste 48 uur postoperatief een parenteraal antistollingsmiddel (LMWH of fondaparinux) en geef dit antistollingsmiddel een minimale periode van 48 uur.

Patiënten met atriumfibrilleren of chronische behandeling voor VTE

Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van het (her)starten van de antistollingsbehandeling met respectievelijk DOAC of VKA, de onzekerheden die er zijn over de opname van de middelen en het ontbreken van literatuur over klinisch relevante uitkomsten. Maak samen met de patiënt de keuze om de behandeling met DOAC of VKA te (her)starten.

Patiënten met een acute VTE na bariatrische chirurgie

Geef initieel LMWH gedurende één maand, als de LMWH gevolgd wordt door behandeling met een DOAC. Start VKA en LMWH gelijktijdig, als de initiële behandeling met LMWH gevolgd wordt door VKA. Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van het starten van de antistollingsbehandeling met respectievelijk DOAC of VKA, de onzekerheden die er zijn over de opname van de middelen en het ontbreken van literatuur over klinisch relevante uitkomsten. Maak samen met de patiënt de keuze om de behandeling met DOAC of VKA te starten.

Als gekozen wordt om DOAC te (her)starten:

- Schrijf een behandeling met apixaban (eerste keuze) of rivaroxaban (tweede keuze) voor. Schrijf geen dabigatran voor;
- Overweeg om plasmaspiegels te bepalen ter controle van de opname van een DOAC (anti-Xa specifiek voor de DOAC). Hierbij kan worden gekozen voor top- of dalspiegels;
- Overweeg om geen dosisreductie van een DOAC te geven voor secundaire preventie van VTE na bariatrische chirurgie, aangezien deze dosisreductie niet is onderzocht in deze populatie.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen studie beschikbaar waarin het effect van een aanpassing in de behandeling met directe orale anticoagulantia (DOAC) is onderzocht in patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan en preoperatief een indicatie hadden voor een therapeutische dosis DOACs. Hierdoor is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van het aanpassen van de DOAC-therapie, vergeleken met het niet aanpassen van de DOAC-therapie op de cruciale uitkomstmaten arteriële en veneuze trombo-embolieën (ATE)

en VTE) en majeure bloedingen. Hetzelfde geldt voor het effect op de belangrijke uitkomstmaten klinisch relevante niet-majeure bloedingen, anti-Xa spiegels en kwaliteit van leven. De overall bewijskracht is hiermee zeer laag. Er is duidelijk sprake van een kennisvraag.

Deze module gaat niet in op het periprocedurele beleid voor patiënten die DOACs gebruiken en bariatrische chirurgie ondergaan. Aanbevelingen daarover zijn opgenomen in de module Periprocedureel beleid DOACs.

Indirect bewijs

Uit de systematische zoekstrategie kwamen twee studies naar voren, die hebben gekeken naar het effect van DOACs versus warfarine in patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan en postoperatief een indicatie voor antistollingsbehandeling hebben ontwikkeld (Hendricks, 2020 en Srivastava, 2021). Hendricks (2020) voerde een gematchte cohortstudie uit naar de effectiviteit en veiligheid van antistollingsbehandeling in patiënten met atriumfibrilleren die bariatrische chirurgie hebben ondergaan, vergeleken met een groep patiënten die geen bariatrische chirurgie ondergingen. In een secundaire analyse keken ze naar het effect van een behandeling met DOACs versus een behandeling met warfarine in de patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan, op de uitkomst infarct/systemische embolie, majeure bloeding en mortaliteit. De bewijskracht is echter zeer laag vanwege ernstige imprecisie en het risico op bias. Daarom is er op basis van deze gegevens geen conclusie te trekken over het effect van de behandeling met DOACs versus warfarine in patiënten die na bariatrische chirurgie een indicatie voor antistollingsbehandeling ontwikkelen. Omdat er geen RCT's beschikbaar zijn die het gebruik van DOACs direct vergelijken met warfarine in patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan, heeft Srivastava (2021) de gegevens die beschikbaar zijn voor de behandeling met DOACs vergeleken met de gegevens die beschikbaar zijn voor behandeling met warfarine. Ook hiervoor geldt dat de bewijskracht zeer laag is en er op basis van deze gegevens geen uitspraak te doen is over een eventuele voorkeur voor een behandeling met DOACs versus warfarine. Abi Mosleh (2023) voerde een retrospectieve studie uit naar postoperatieve complicaties, zoals bloedingen, in patiënten die een gastric bypass versus een gastric sleeve hebben ondergaan en preoperatief al een indicatie voor antistollingsbehandeling hadden. Ze rapporteren hierbij ook summiere gegevens over de verschillende antistollingsbehandelingen (DOACs en warfarine). Ook hiervoor geldt dat de bewijskracht gelimiteerd wordt door het risico op bias en ernstige imprecisie en er op basis van deze gegevens geen conclusie te trekken is over het effect van respectievelijk behandeling met DOAC versus warfarine.

Farmacodynamiek

Bariatrische chirurgie vermindert de absorptie van geneesmiddelen door het verstoren of omzeilen van het absorptieoppervlak van de proximale dunne darm, het veranderen van het metabolisme van geneesmiddelen door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en p-glycoproteïne (p-gp) enzymen, het beperken van de calorie-inname, het veranderen van de intestinale transitie-tijden van geneesmiddelen en het veranderen van de oplosbaarheid van geneesmiddelen door veranderingen in de pH van de maag en darmen (Evers, 2017 en Padwal, 2010).

Apixaban wordt geabsorbeerd in de proximale dunne darm met beperkte absorptie in de maag en het colon (Eriksson, 2009 en Mueck, 2013). Rivaroxaban wordt geabsorbeerd in de maag met geleidelijke vermindering van de absorptie naarmate het geneesmiddel door de darm gaat (Mani, 2013). Dabigatran wordt

geabsorbeerd in de maag en het duodenum (Martin, 2017) en edoxaban wordt voornamelijk geabsorbeerd in de proximale dunne darm (Mueck, 2013 en Parasrampur, 2015). Absorptie van rivaroxaban en dabigatran kan worden beïnvloed door procedures die de maag verwijderen of omzeilen.

Plasmaspiegels

Het nut van het bepalen van plasmaspiegels als voorspeller voor de effectiviteit van DOACs na bariatrische chirurgie is onzeker. Vanuit fase 3-studies, waarin DOACs werden vergeleken met LMWH gevolgd door VKA, zijn geen vastgestelde referentiewaarden bekend voor top- en dalspiegels voor DOACs, maar hoogstens streefwaarden (zie Tabel 1).

Tabel 1: Te verwachten top- en dalspiegels voor DOACs in patiënten behandeld in het kader van preventie van CVA of VTE. Vertaalde versie overgenomen uit Gosselin (2018).

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
Indicatie	Preventie CVA bij NVAF	Behandeling PE/VTE	Preventie CVA bij NVAF	Behandeling PE/VTE	Preventie CVA bij NVAF	Behandeling PE/VTE	Preventie CVA bij NVAF	Behandeling PE/VTE
Dosering	150 mg 2dd	150 mg 2dd	20 mg 1dd	20 mg 1dd	5 mg 2dd	5 mg 2 dd	60 mg 1dd	60 mg 1 dd
Topspiegel (ng/mL)	175 ^a (117-275)	175 ^a (117-275)	249 ^b (184-343)	270 ^b (189-419)	171 ^c (91-321)	132 ^c (59-302)	170 ^d (125-245)	234 ^d (149-317)
Dalspiegel (ng/mL)	91 ^a (61-143)	60 ^a (39-95)	44 ^b (12-137)	26 ^b (6-87)	103 ^c (41-230)	63 ^c (22-177)	36 ^e (19-62)	19 ^e (10-39)

CVA: cerebro vasculair accident, DD: daags, NVAF: Niet valvulair atriumfibrilleren, PE: pulmonale embolie, VTE: veneuze trombo-embolie. ^a: Gemiddelde (P25-P75), ^b: Gemiddelde (P5-P95), ^c: Mediaan (P5-P95), ^d: Mediaan (1.5*IQR), ^e: Mediaan (IQR)

Zowel de dalspiegel als de topspiegel kunnen een indicatie geven over de blootstelling aan een DOAC. De aanname is hierbij dat in het geval van te lage spiegels bij adequate inname het gebruik van deze DOAC afgeraden moet worden. Een topspiegel wordt drie uur na inname van de DOAC bepaald. Een dalspiegel (>48 uur gebruik van de DOAC) wordt 12 uur na inname van de DOAC bepaald bij een tweemaal daagse dosering (apixaban en dabigatran) en 24 uur na inname van de DOAC bij een eenmaal daagse dosering (rivaroxaban en edoxaban). Echter, de meeste studies na bariatrische chirurgie hebben tot nu toe topspiegels gebruikt. Vanuit de niet-bariatrische literatuur zijn er aanwijzingen dat dalspiegels ook gebruikt kunnen worden (van Edom, 2024; Gosselin, 2018; Sin, 2022). Dat is voor patiënten na bariatrische chirurgie niet onderzocht.

Ondanks de onzekerheid over de mate waarin plasmaspiegels een goede voorspeller zijn voor het voorkómen van recidieftrombose door een behandeling met DOACs, worden de plasmaspiegels vaak gemeten om managementbeslissingen te nemen (Rottenstreich, 2018). Deze praktijk wordt ook onderschreven door internationale behandelrichtlijnen (Martin, 2021). Uit de zeer beperkte literatuur naar plasmaspiegels bij patiënten die bariatrische chirurgie ondergingen, komt naar voren dat bij alle patiënten die apixaban namen (N=13) de plasmaspiegels binnen de streefwaarden van de fase 2- en 3-studies waren, bij de patiënten op

rivaroxaban (N=17) was dit bij ongeveer de helft van de patiënten het geval, terwijl dit voor drie van de 12 patiënten op dabigatran gold (Leong, 2022). In een andere studie werden bij patiënten met morbide obesitas, die op apixaban of rivaroxaban stonden, anti-Xa topspiegels gemeten voorafgaand en na een Roux-en-Y bypass (RYGB) operatie. Preoperatieve analyses van plasma-anti-Xa-spiegels waren binnen het normale bereik bij zowel patiënten die apixaban gebruikten (N = 29; Body mass index (BMI) $44,5 \pm 5,1$ kg/m²) als patiënten die rivaroxaban gebruikten (N = 12; BMI $42,6 \pm 5,9$ kg/m²). Postoperatief waren de anti Xa-spiegels van apixaban allemaal binnen het therapeutische bereik, terwijl de anti-Xa-spiegels voor rivaroxaban subtherapeutisch waren in negen van de 14 (64%) patiënten. Perioperatieve longitudinale follow-up bij patiënten die apixaban gebruikten (n = 18) vertoonde geen significante verandering in anti-Xa-niveaus na RYGB. (Kok, 2022). In een kleine studie werden topspiegels gemeten bij patiënten die na een RYGB dabigatran gebruikten (Grainger, 2020). De mediane topspiegel was 34,6 ng/ml (range: 10-64 ng/ml), duidend op malabsorptie. Voor edoxaban zijn te weinig gegevens voorhanden.

Klinische praktijkervaringen

Er zijn onvoldoende studies met klinische eindpunten voorhanden. Hoewel er centra in Nederland zijn waar geen DOACs voor worden geschreven bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan, worden er sinds ongeveer 2020 veel patiënten die bariatrische chirurgie ondergingen en vooraf een indicatie voor een antistollingsbehandeling hadden, met name voor atriumfibrilleren, ook na bariatrische chirurgie met een DOAC behandeld (Kok, 2022). Hierbij gaat het specifiek om behandeling met rivaroxaban en apixaban, omdat bekend is dat bij het gebruik van dabigatran er een hoog risico is op te lage plasmaspiegels en er voor edoxaban te weinig gegevens zijn (Leong, 2022 en Grainger, 2020). In sommige centra worden daarbij ook systematisch spiegelbepalingen gedaan. Er is vanuit de centra die dit monitoren (zij het niet structureel) geen signaal gekomen dat trombotische complicaties vaker optreden bij de patiënten die verkozen hebben door te gaan met de DOAC-behandeling in plaats van het overgaan op een behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA, geen publicatie beschikbaar). De gegevens uit een aantal (kleine, retrospectieve) studies zouden kunnen suggereren dat het gebruik van rivaroxaban zou kunnen leiden tot meer bloedingen (Langworthy, 2023 en Kröll, 2023). De beschikbare gegevens zijn echter erg beperkt en de bewijskracht is zeer laag.

Het is relevant om rekening te houden met de indicatie voor de behandeling met een DOAC na bariatrische chirurgie, namelijk atriumfibrilleren, acute VTE of chronische behandeling na VTE. Bij een acute VTE gaat het zowel om patiënten die in aansluiting op de bariatrische chirurgie een VTE ontwikkelen alsook om patiënten die na een langere periode een VTE krijgen. Bij een acute VTE wordt de eerste week (apixaban) of drie weken (rivaroxaban) in een hogere dosis gegeven. Hiermee is weinig ervaring bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan. Daarom wordt vaak toch gekozen voor LMWH gedurende die eerste weken, gevolgd door een DOAC. Zo adviseren Martin et al (2017) om gedurende één maand LMWH te geven. In de chronische fase – zes maanden na een acute VTE - worden veel patiënten behandeld met een 50% dosis van apixaban of rivaroxaban. In verband met de onduidelijkheid over de opname en spiegels raden veel Nederlandse Bariatrische klinieken deze dosisreductie vooralsnog af bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan.

De adviezen voor patiënten die een indicatie voor antistolling ontwikkelen nadat zij bariatrische chirurgie hebben ondergaan zijn niet anders dan voor patiënten die preoperatief al een indicatie hadden. In beide situaties is het belangrijk dat de behandeling effectief is in het voorkómen van trombotische gebeurtenissen.

Naast de RYGB of de sleeve gastrectomie worden soms ook andere bariatrische operaties verricht, zoals *Omega-loop bypass* en de *Single anastomosis duodeno-ileal bypass*. Bij deze ingrepen ontstaat een verandering in de opname van voedsel en medicatie vergelijkbaar met de verandering na een RYGB. Echter, er zijn ook vormen van bariatrische chirurgie waarbij de lengte van de darm sterk gereduceerd wordt. Voorbeelden hiervan zijn de duodenal switch, de distale gastric bypass en de biliopancreatische diversie. Bij deze operaties ontstaat veel meer malabsorptie dan bij de RYGB en sleeve gastrectomie. In verband met veel meer twijfel over de opname van een DOAC, heeft behandeling met VKA in deze situaties de voorkeur.

Zolang patiënten moeite hebben met inname van tabletten of voedsel is het aan te raden geen DOACs voor te schrijven. Er bestaat een te groot risico op onderbehandeling. Daarnaast is er een groep patiënten die na bariatrische chirurgie moeite heeft met compliance. Deze patiënten zijn onzorgvuldig met betrekking tot inname van de dagelijkse vitamines en supplementen, komen weinig bij follow-up controles en melden zich niet of laat bij complicaties. Bij deze groep patiënten heeft behandeling met VKA de voorkeur vanwege de INR-controles door de Trombosedienst, hoewel regulatie van VKA in deze groep ook moeizaam kan zijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De werkgroep kent geen onderzoek naar de waarden en voorkeuren van patiënten met betrekking tot antistollingsbehandeling na bariatrische chirurgie. Patiënten vinden het van belang om te worden voorgelicht over de beste wijze van behandelen waarbij duidelijk wordt gemaakt dat er een keuze is tussen een DOAC, waarbij apixaban of rivaroxaban de sterke voorkeur geniet, of VKA. Bij een DOAC kan bij aanvang van de behandeling worden overwogen om de plasmaspiegels te bepalen ter controle van een goede opname uit het veranderde maagdarmkanaal. De dosering van de DOAC is dezelfde als bij patiënten zonder status na bariatrische chirurgie. Het is aannemelijk dat patiënten het belangrijk vinden dat de antistollingsbehandeling zowel effectief als veilig is. De onzekerheid die er bestaat ten aanzien van de voorspellende waarde van plasmaspiegels voor de blootstelling aan DOACs dient daarom besproken te worden met de patiënt. Een eventuele overstap na een behandeling met VKA leidt tot meer monitoring en kan daarmee ook meer belastend zijn voor de patiënt. Ook dat dient meegenomen te worden in het gesprek. Tot slot is er een deel van de patiënten die moeite heeft met de zogenaamde compliance. Voor deze patiënten geldt dat het mogelijk beter is om over te stappen naar een behandeling met een VKA.

Kosten (middelenbeslag)

Overwegingen met betrekking tot kosten spelen geen doorslaggevende rol in het opstellen van de aanbeveling. De kosten die gepaard gaan met een DOAC-behandeling zijn lager dan die van een behandeling met VKA.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er bestaat onzekerheid over de effectiviteit van antistolling na bariatrische chirurgie en er is sprake van een bepaalde mate van praktijkvariatie in Nederland. Toch worden al jarenlang veel mensen na bariatrische chirurgie met DOACs behandeld zonder dat er een signaal is van meer trombotische complicaties. Met deze

ervaring en omdat de aanbeveling is om deze onzekerheid eerst met patiënten te bespreken, is te verwachten dat artsen in Nederland geen grote bezwaren tegen de voorgestelde aanbevelingen zullen hebben. Als vanwege lage gezondheidsvaardigheden of een taalbarrière geen goede counseling en samen beslissen mogelijk is, kan voor VKA gekozen worden alhoewel hier ook dezelfde uitdagingen kunnen spelen als bij een DOAC-behandeling (aanpassing dosering, frequente controles etc.).

Belemmerende factor bij de haalbaarheid van implementatie kan het meten van spiegels zijn. Dat is niet bij alle priklocaties van de laboratoria mogelijk. Ook vergt het extra tijd en inspanning om de gesprekken over keuze van antistolling te voeren, niet alleen initieel, maar ook tijdens de follow-up bij chronische behandeling.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het is redelijk om bij patiënten, die bariatrische chirurgie hebben ondergaan en preoperatief al een indicatie voor antistolling hadden, een initiële periode van ten minste 48 uur met parenterale antistolling therapeutische doses LMWH te geven, vanwege de initiële postoperatieve fase. Hierna is het redelijk om met een FXa-remmer (apixaban boven rivaroxaban of edoxaban) te starten. Apixaban is het middel van voorkeur. Argumenten om een DOAC (FXa-remmer) te kiezen zijn het gebruikersgemak (niet doordoseren, geen INR-metingen) en een lager risico op intracraniale bloedingen. Argumenten tegen het gebruik van een DOAC (FXa-remmer) zijn dat er onzekerheid is over de absorptie en de waarde van spiegelmetingen (anti-Xa), terwijl bij een behandeling met een VKA de dosering op basis van INR-metingen aangepast kan worden. Argumenten om met apixaban te starten boven rivaroxaban zijn afgeleid uit de literatuur waarbij bleek dat de spiegels van apixaban bij patiënten na bariatrische chirurgie van voldoende niveau waren of bleven terwijl dit bij rivaroxaban minder het geval was. Voor edoxaban zijn te weinig gegevens voorhanden. Hierbij wordt aangeraden om een DOAC-dalspiegel of -topspiegel te meten. Een dalspiegel wordt 12 uur na de ochtenddosering bij tweemaal daagse doseringen 24 uur na de eenmaal daagse dosering afgenomen, in beide gevallen vlak voor de volgende dosering. Een topspiegel wordt drie uur na inname afgenomen. Vervolgens wordt een geneesmiddel specifieke chromogene anti-Xa bepaling verricht en deze spiegel wordt vergeleken met de verwachte top- of dalspiegels volgens de literatuur. De timing van de lab-afname voor dalspiegels is wat eenvoudiger dan voor een topspiegel en bij een dalspiegel bestaat niet de onzekerheid over wanneer DOAC de topspiegel bereikt. Het is aan te raden om de onzekerheid van de therapeutische spiegels en het ontbreken van goede literatuur met betrekking tot klinisch relevante uitkomsten met de patiënt te bespreken en samen tot een passende behandeling te komen.

Onderbouwing

Achtergrond

Bariatric surgery is a common and effective treatment for reducing weight and preventing obesity-related health complications. Patients undergoing bariatric surgery either already had anticoagulant treatment for prevention of stroke when they have atrial fibrillation or are treated for venous thromboembolism or are at increased risk of peri-operative thromboembolism and many patients eventually develop an indication for anticoagulant therapy, such as venous thromboembolism (VTE), atrial fibrillation, or peripheral arterial disease. Direct oral anticoagulants (DOACs) are effective at treating VTE and preventing stroke and systemic embolization in patients with non-valvular atrial fibrillation where they have similar efficacy as vitamin K antagonists (VKA) with an enhanced safety profile. DOACs are absorbed in the upper gastrointestinal (GI)

tract, which is altered by the most common bariatric surgical procedures including Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), sleeve gastrectomy, and duodenal switch. Postoperative changes in GI motility and the luminal absorptive surface may reduce the absorption of DOACs, thereby placing patients at risk of avoidable thrombotic complications. Similarly, use of VKAs after bariatric surgery is complicated by labile international normalized ratios (INRs) resulting in frequent over-or under-anticoagulation.

Conclusies / Summary of Findings

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of adjustment of DOAC-therapy on outcome when compared with no adjustment of DOAC-therapy in bariatric patients having an indication for therapeutic dose of DOACs preoperatively. <i>Sources: none</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies

No study could be included in the analysis of the literature.

Results

No study could be included in the analysis of the literature.

Level of evidence of the literature

No study could be included in the analysis of the literature.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effect of adjustment in DOAC-therapy compared to standard of care (no adjustment in DOAC-therapy), in adult patients who have undergone bariatric surgery (gastric bypass) and had an indication for full-dose of DOACs preoperatively?

P (Patients):	Adult patients who have undergone bariatric surgery (gastric bypass or gastric sleeve) and had an indication for therapeutic doses of DOACs preoperatively
I (Intervention):	Adjusted DOAC-therapy (DOAC to VKA or to another DOAC)
C (Comparison):	Standard of care (no adjustment in DOAC-therapy)
O (Outcomes):	venous thromboembolism (VTE), arterial thromboembolism (ATE), major bleeding, clinical relevant non-major bleeding (CRNMB), anti-Xa plasma levels, quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered VTE, ATE and major bleeding as critical outcome measures for decision making and CRNMB, anti-Xa plasma levels and quality of life as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcomes as follows:

- VTE: symptomatic deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE)
- Major bleeding: fatal bleeding, and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin levels of 1.24 mmol/L (20 g/L or greater) or more, or leading to a transfusion of 2 U or more of whole blood or red cells, as defined by International Society on Thrombosis and Haemostasis;

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following as a minimal clinically (patient) important difference:

- VTE, ATE, major bleeding and CRNMB: risk difference of 3%*
- For all other outcome measures, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used as a threshold for clinically relevant differences: a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$), and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes.

**Based on the differences applied in the guidelines on thromboprophylaxis in patients with COVID-19. This working group derived the minimal clinically (patient) important differences from the ACCP (2012).*

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until August 21st 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1361 hits. For the selection of relevant articles, ASReview was used. ASReview uses state-of-the-art active learning techniques to select the most relevant articles from a large number of potential hits. To run the program, priors need to be indicated. A prior is an article that is found in the current number of hits and complies (or best matches) to the current selection criteria. The standard (default) model specifications were used for the screening for these papers.

Studies were selected based on the following criteria: (systematic reviews) of RCTs or cohort studies comparing adjusted DOAC-therapy (DOAC to VKA or another DOAC) in adult patients who have undergone bariatric surgery (gastric bypass, sleeve gastrectomy) and had an indication for full-dose of DOACs preoperatively.

Eight studies were initially selected based on title and abstract screening, using ASReview. After reading the full text, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

No study could be included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-10-2025

Beoordeeld op geldigheid : 23-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abi Mosleh K, Belluzzi A, Salame M, Kendrick ML, Abu Dayyeh BK, McKenzie TJ, Ghanem OM. Long-Term Outcomes of Bariatric Surgery in Patients on Chronic Anticoagulation. *Obes Surg.* 2023 Dec;33(12):4007-4016. doi: 10.1007/s11695-023-06910-x. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37917392.
- Van Edom CJ, Cools B, Droogné W, Jacobs S, Van Puyvelde J, Vlasselaers D, Vanassche T, Meyns B. Apixaban plasma levels in patients with HeartMate 3 support. *J Heart Lung Transplant.* 2024 Nov 15:S1053-2498(24)01940-5. doi: 10.1016/j.healun.2024.11.003. Epub ahead of print. PMID: 39551171.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JL. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(1):1-22. doi: 10.2165/0003088-200948010-00001. PMID: 19071881.
- Evers SS, Sandoval DA, Seeley RJ. The Physiology and Molecular Underpinnings of the Effects of Bariatric Surgery on Obesity and Diabetes. *Annu Rev Physiol.* 2017 Feb 10;79:313-334. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034423. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27912678.
- Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, Guillermo C, Kawai Y, Lindhoff-Last E, Kitchen S. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018 Mar;118(3):437-450. doi: 10.1055/s-0038-1627480. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29433148.
- Grainger B, Holloway R, Merriman E, Booth M, Royle G, Babor R, Beban G, Young L. Evidence of impaired dabigatran absorption following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: the Auckland regional experience (2011-2018). *Br J Haematol.* 2020 Oct;191(2):e67-e69. doi: 10.1111/bjh.17004. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32720718.
- Hendricks AK, Zieminski JJ, Yao X, Dunlay SM, Sangaralingham LR, O'Meara JG, Herrin TR, Nei SD. Safety and Efficacy of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Patients After Bariatric Surgery. *Am J Cardiol.* 2020 Dec 1;136:76-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.09.020. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32941819.
- Kok T, de Boer H, Witteman B, Hovens M, van Luin M, Monajemi H. Anti-Xa Levels in Morbidly Obese Patients Using Apixaban or Rivaroxaban, Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2022 Mar;32(3):607-614. doi: 10.1007/s11695-021-05814-y. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34822108.
- Kröll D, Nett PC, Rommers N, Borbély Y, Deichsel F, Nocito A, Zehetner J, Kessler U, Fringeli Y, Alberio L, Candinas D, Stirnimann G. Efficacy and Safety of Rivaroxaban for Postoperative Thromboprophylaxis in Patients After Bariatric Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023 May 1;6(5):e2315241. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.15241. PMID: 37227726; PMCID: PMC10214035.
- Langworthy DR, Schullo-Feulner AM, Gannon E, Fijalka A, Czycalla C, Palzer EF, Brearly A, Shah S. Outcomes with direct-acting oral anticoagulants in patients with a history of bariatric surgery: a retrospective cohort study. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 2023 Volume 19, Issue 3, 222-230, <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.09.010>.
- Leong R, Chu DK, Crowther MA, Mithoowani S. Direct oral anticoagulants after bariatric surgery-What is the evidence? *J Thromb Haemost.* 2022 Sep;20(9):1988-2000. doi: 10.1111/jth.15823. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35844166.
- Mani H, Kasper A, Lindhoff-Last E. Measuring the anticoagulant effects of target specific oral anticoagulants-reasons, methods and current limitations. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Aug;36(2):187-94. doi: 10.1007/s11239-013-0907-y. PMID: 23512159.
- Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2021 Aug;19(8):1874-1882. doi: 10.1111/jth.15358. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34259389.
- Martin KA, Lee CR, Farrell TM, Moll S. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med.* 2017 May;130(5):517-524. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.12.033. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28159600; PMCID: PMC5401640.

Mueck W, Schwerts S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. Thromb J. 2013 Jun 28;11(1):10. doi: 10.1186/1477-9560-11-10. PMID: 23809871; PMCID: PMC3726366.

Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. Obes Rev. 2010 Jan;11(1):41-50. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00614.x. Epub 2009 Jun 2. PMID: 19493300.

Parasrampur DA, Kanamaru T, Connor A, Wilding I, Ogata K, Shimoto Y, Kunitada S. Evaluation of regional gastrointestinal absorption of edoxaban using the enterion capsule. J Clin Pharmacol. 2015 Nov;55(11):1286-92. doi: 10.1002/jcph.540. Epub 2015 Jun 26. PMID: 25969414; PMCID: PMC4755158.

Rottenstreich A, Barkai A, Arad A, Raccach BH, Kalish Y. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. Thromb Res. 2018 Mar;163:190-195. doi: 10.1016/j.thromres.2017.11.006. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29157916.

Sin CF, Wong KP, Wong TF, Siu CW, Yap DYH. Plasma apixaban levels in Chinese patients with chronic kidney disease-Relationship with renal function and bleeding complications. Front Pharmacol. 2022 Dec 8;13:928401. doi: 10.3389/fphar.2022.928401. PMID: 36569289; PMCID: PMC9772439.

Srivastava K, Patel N, Tabbara M, Liew A, Zaghloul I, Migliore MM, Mekary RA. Thromboembolism, Bleeding, and Mortality Incidence of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Postbariatric Surgery. Am J Med. 2021 Nov;134(11):1403-1412.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.06.021. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34273283.

Behandeling van bij toeval gevonden diepe veneuze trombose of longembolie

Uitgangsvraag

Is het nodig om een patiënt zonder klachten bij wie bij toeval een diepe veneuze trombose of longembolie wordt gezien bij afbeeldend onderzoek te behandelen met antistolling?

Aanbeveling

Overweeg om patiënten met bij toeval ontdekte DVT met dezelfde initiële en vervolgbehandeling te behandelen als patiënten met een symptomatische DVT (zie module "Initiële behandeling Veneuze Trombo-Embolie").

Overweeg om patiënten met bij toeval ontdekte longembolie met dezelfde initiële en vervolgbehandeling te behandelen als patiënten met een symptomatische longembolie (zie module "Initiële behandeling Veneuze Trombo-Embolie").

Overwegingen

In de ACCP van 2012 wordt de behandeling van asymptomatische DVT van het been beschreven in paragraaf 3.5. De behandeling van asymptomatische longembolie wordt beschreven in paragraaf 6.9. Er wordt in deze paragrafen geen vergelijkende literatuur beschreven. De overwegingen uit de ACCP zijn hier overgenomen en voor de Nederlandse situatie aangepast aan de overwegingen van de werkgroep.

Behandeling toevallig gevonden DVT

Als beeldvormend onderzoek om andere redenen worden uitgevoerd en per toeval een asymptomatische proximale DVT wordt gevonden, moet er rekening gehouden worden met de hoge frequentie vals-positieve resultaten in patiënten zonder klinische verdenking op DVT. Oorzaken van vals positieve resultaten zijn: 1) de techniek was mogelijk niet optimaal voor de diagnose van VTE, 2) incidenteel gediagnosticeerde DVT wordt vaak gevonden in het bekken waar DVT moeilijker in beeld te brengen is, 3) de prevalentie van DVT in asymptomatische patiënten is veel lager dan in symptomatische patiënten. Het wordt in het algemeen geadviseerd om aanvullende diagnostiek te doen om de aanwezigheid van DVT te bevestigen.

In de ACCP zijn geen vergelijkende onderzoeken beschreven die antitrombotische therapie in patiënten met incidentele VTE evalueren; daarom is er slechts lage bewijskracht op basis van indirect onderzoek. Verder zijn de mogelijke voordelen van antitrombotische therapie mogelijk lager dan in symptomatische patiënten omdat asymptomatische DVT chronisch en minder extensief zijn, en omdat de kans op een vals-positieve resultaat groter is in een asymptomatische patiënt. Factoren die een meer agressieve benadering rechtvaardigen zijn zekerheid van de diagnose, uitgebreide trombose die acuut lijkt (niet aanwezig op eerder beeldvormend onderzoek), progressie van de trombose in een vervolgonderzoek, blijvende risico factoren voor VTE (bijvoorbeeld kanker) en een laag risico op bloedingen.

Een minder agressieve benadering houdt mogelijk in: 1) onthouden van antistolling met monitoring van DVT uitbreiding 2) beperkte antitrombotische therapie tot drie maanden in patiënten met risico factoren voor VTE (bijvoorbeeld kanker). Veel patiënten hebben het ziekenhuis verlaten wanneer de incidenteel gevonden DVT

bekend wordt. Indien het moeilijk is voor patiënten om dezelfde dag terug te komen is redelijk om verdere inschatting en antitrombotische therapie uit te stellen tot de volgende dag.

De ACCP raadt voor patiënten met een overtuigende verdenking voor asymptomatische longembolie, gebaseerd op een matige bewijskracht (indirect), de zelfde initiële en langetermijnantistolling aan als voor patiënten met symptomatische longembolie.

Behandeling toevallig gevonden longembolie

Wanneer longembolie onverwacht wordt vastgesteld bij patiënten met kanker, kan retrospectief de anamnese mogelijk symptomen onthullen die verergerd werden door de longembolie (bijvoorbeeld toename van vermoeidheid). Ongeveer de helft van de incidentele longembolie komen voor in lobaire of meer centraal gelokaliseerde longarteriën, terwijl de andere helft meer distaal is. Als er aanwijzingen zijn voor een asymptomatische longembolie is de eerste prioriteit het herzien van de CT scan om te bepalen of de huidige bevinding overtuigend is voor een acute longembolie. Eerdere CT scans zijn mogelijk beschikbaar voor vergelijking, of de huidige scan toont mogelijk ook DVT in de centrale venen (subclavia, vena cava inferior, vena iliaca). Als er onzekerheid is over de aanwezigheid van een acute longembolie zijn additionele diagnostische testen nodig (compressie-echografie van de diepe beenvenen, CT pulmonalis angiografie, D-dimeer test).

Consistent met de aanbevelingen voor de behandeling van asymptomatische DVT, raadt de ACCP voor patiënten met een overtuigende verdenking voor asymptomatische longembolie, gebaseerd op een matige bewijskracht (indirect), de zelfde initiële en lange termijn antistolling aan als voor patiënten met symptomatische longembolie.

De indicatie voor anticoagulantia is het meest dwingend wanneer de aanwezigheid van longembolie ondubbelzinnig is, als de longembolie in een lobaire of meer centrale longarterie zit, als de longembolie nieuw gevonden wordt op een CT, als de compressie-echografie een proximale DVT laat zien, als er persisterende risicofactoren voor VTE zijn (zoals actieve kanker) en als de patiënt geen hoog risico op bloedingen heeft. Veel patiënten hebben het ziekenhuis al verlaten wanneer de toevallig gevonden longembolie wordt gerapporteerd. Als de longembolie minder uitgebreid is en het moeilijk is voor patiënten om dezelfde dag terug te keren is het vaak redelijk met verder onderzoek en antitrombotische therapie te wachten tot de volgende dag.

Onderbouwing

Achtergrond

In toenemende mate worden beeldvormende onderzoeken verricht, zoals CT scans, bij patiënten met meestal kanker of soms andere ziekten. In een aanzienlijk deel van deze patiënten worden bij toeval veneuze tromboembolie gezien (longembolie, diepe veneuze trombose in de been- of buikvaten). Het is niet duidelijk of voor deze bij toeval gevonden trombose antistolling nodig is en hoe lang dit moet worden voortgezet. Er is behoefte aan een duidelijk advies of antistolling moet worden gegeven of veilig kan worden onthouden. In de CBO richtlijn van 2008 werd hierover geen advies gegeven. De ACCP van 2012 doet hier uitspraken over. In deze module zal de literatuur die beschreven staat in de ACCP richtlijn worden overgenomen, en aangevuld

met de meest recente literatuur. Op basis van deze literatuur en de expertise van de werkgroep zullen voor de Nederlandse situatie aanbevelingen worden gedaan over de behandeling van een bij toeval gevonden trombose.

Conclusies / Summary of Findings

Geen Grade	Er werd geen nieuwe literatuur gevonden.

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

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

Wat zijn de effecten van antistolling in vergelijking met geen antistolling voor patiënten met bij toeval vastgestelde asymptomatische diepe veneuze trombose (DVT) of Longembolie (PE) op het recidiveren van DVT en longembolie, ernstige bloedingen, mortaliteit, kwaliteit van leven en post trombotisch syndroom?

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte recidief DVT en longembolie, majeure bloedingen, mortaliteit, kwaliteit van leven en post trombotisch syndroom voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde studies en overig (niet vergelijkend) onderzoek vanaf 2009 (zoekdatum ACCP richtlijn 2012). De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 333 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studies waarin behandeling van incidenteel gevonden DVT of longembolie werd vergeleken met een afwachtend beleid. Op basis van titel en abstract werd in eerste instantie een studie voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werd deze studie vervolgens geëxcludeerd (zie exclusietabel). Er werden geen studies definitief geselecteerd.

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

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

Compressie therapie DVT van het been

Uitgangsvraag

- Wat is het effect van een therapeutische elastische kous bij patiënten met een proximale diepe veneuze trombose (DVT) van het been met betrekking tot het voorkomen/optreden van het post trombotisch syndroom (PTS) en recidief trombose?
- Wat is de gewenste duur van het dragen van een therapeutische elastische kous bij patiënten met een proximale diepe veneuze trombose (DVT) van het been met betrekking tot het voorkomen/optreden van het post trombotisch syndroom (PTS) en recidief trombose?
- Wat is het effect van compressie in de acute fase (binnen 48-uur na diagnose) met betrekking tot het verminderen van klachten en symptomen en het voorkomen/optreden van het PTS?

Aanbeveling

Schrijf een therapeutische elastische kous voor aan een patiënt met een DVT van het been.

Motiveer de patiënt de kous te dragen gedurende tenminste 6 maanden. Het is daarna een overweging om in geselecteerde patiënten met opeenvolgende lage Villalta scores (< 5 , op 3 en 6 maanden) het dragen van de kous te staken. Bij patiënten met Villalta scores > 4 , is het mogelijk beter de kous te blijven dragen.

Overweeg compressietherapie in de acute fase (binnen 48-uur) om pijn en/of oedeem te verminderen.

Overwegingen

Therapeutische elastische kousen na de acute fase

Het dragen van een therapeutische elastische kous lijkt te resulteren in een lagere incidentie van PTS ten opzichte van het dragen van geen kous of een placebo kous na de acute fase (Brandjes, 1997; Ginsberg, 2001; Kahn, 2014; Prandoni, 2004). Drie studies hebben gekeken naar de duur van de behandelingen waarbij er geen duidelijke relatie wordt aangetoond tussen behandelduur en het voorkomen van PTS (Aschwanden, 2008; Mol, 2016; ten Cate-Hoek, 2018). Een geïndividualiseerde duur kan een goed alternatief zijn ten opzichte van de standaard 2 jaar dragen van de kous. Temeer daar dit een aanzienlijke kostenbesparing met zich meebrengt. Een kosteneffectiviteit onderzoek van de studie van ten Cate-Hoek trial (Amin, 2018) liet een kostenbesparing van € 305,99 per patiënt per behandelperiode zien, met een netto monetair voordeel van €3205 (range 502 tot 5741). Dit betekent concreet dat door het individualiseren van de draagduur van de elastische compressiekous er in Nederland met 25.000 nieuwe gevallen van DVT per jaar, €88 miljoen (31 tot 144 miljoen) bespaard kan worden (gemeten over 2 jaar). In de studies is een kous tot de knie voorgeschreven, welke is aangemeten, vlakbrei, klasse III (enkeldruk 30-40 mm Hg).

Er zijn verschillende scoringssystemen beschikbaar voor PTS. Over de Villalta score is verreweg de meeste literatuur beschikbaar, maar een nadeel van de Villalta score is dat deze grotendeels berust op subjectieve klachten (van patiënten) en dit zou de betrouwbaarheid kunnen verminderen (Soosainathan, 2013). Het is belangrijk dat de zorgverlener die de Villalta score berekent geschoold is in het gebruik van deze score en de

eerste tekenen van een PTS bij lichamelijk onderzoek kan herkennen. Op dit moment wordt in Nederland de Villalta score alleen door experts gebruikt en wordt hij niet standaard onderwezen in de geneeskunde opleiding. Instructie voor het uitvoeren van de Villalta score is bijgevoegd in [Bijlage 1](#).

Compressietherapie in de acute fase

Compressie in de acute fase zou kunnen worden overwogen voor alle patiënten omdat dit pijn en oedeem vermindert en een betere trombusresolutie tot gevolg heeft (Amin 2018; Arpaie, 2007). Dit moet bij voorkeur gestart worden direct na de diagnose van een DVT, binnen 24- of 48-uur. Resolutie van de trombus is weer gerelateerd aan een lagere incidentie van PTS. Het gebruik van elastische compressiekousen geeft mogelijk een betere kwaliteit van leven. In het acute stadium kan er gekozen worden voor een zwachtel of een confectiekous. Voor het aanbrengen van een zwachtel is adequate scholing nodig.

Residuele obstructie van de venen (RVO) is niet als uitkomstmaat meegenomen in de analyse voor de herziening van deze richtlijn. Amin (2018) heeft laten zien dat compressietherapie in de acute fase resulteert in minder RVO dan geen compressietherapie (46,3% versus 66,7% met OR 0,46; 95% BI: 0,27 tot 0,80). Op de lange termijn hadden patiënten zonder RVO minder PTS dan patiënten met RVO (142/309 (46%) versus 167/309 (54%), OR 0,65; 95% BI: 0,46 tot 0,92) (Amin, 2018).

Therapietrouw bij het dragen van elastische kousen en mobiliseren

In het algemeen is het belangrijk de patiënt te (blijven) motiveren de kous te dragen. Wanneer het aantrekken of uittrekken een belemmering is kan er gekeken worden of aantrek-hulpmiddelen een oplossing zijn bijvoorbeeld via de ergotherapie of kan de thuiszorg eventueel worden ingeschakeld. Op dit moment wordt er geen standaard controle afspraak gemaakt door zorgverleners om te evalueren of een kous aan- en/of uitgetrokken kan worden en of er problemen zijn bij terapietrouw. Veel studies gebruiken verschillende definities van terapietrouw en rapporteren een terapietrouw welke varieerden tussen 50 en 92%. De studie van ten Cate-Hoek (2018) rapporteert de terapietrouw afzonderlijk voor de twee interventiegroepen bij 3, 6, 12 en 24 maanden. De groepen vertonen op geen enkel moment een duidelijk verschil in terapietrouw. Daarnaast is het belangrijk patiënten te stimuleren om te mobiliseren, om daarmee het effect van de compressietherapie te ondersteunen. Een patiënt kan gaan mobiliseren, bijvoorbeeld wandelen, na het starten van de antistolling en van compressietherapie.

De module '[Communicatie met patiënten](#)' gaat uitgebreider in op wat patiënten belangrijk vinden in de informatievoorziening en besluitvorming.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een proximale DVT worden behandeld met antistolling in combinatie met compressietherapie. Daarvoor kan gebruik gemaakt worden van een zwachtel of een tijdelijke/confectie elastische kous met een voldoende mate van druk (30 tot 40 mmHg). Er dient een therapeutische elastische kous op maat gemaakt te worden. Bij de aanwezigheid van zwelling van het been dient gewacht te worden met opmeten van de kous tot de zwelling verdwenen is. Het doel van de compressietherapie met de therapeutisch elastische kous is het voorkómen of verminderen in ernst van het PTS.

Het advies in de laatste Nederlandse richtlijn was deze kous minimaal 2 jaar te dragen. Het gaat in Nederland met name om de vraag of de duur van de kous bij patiënten met een DVT niet korter zou kunnen. Ook leeft de vraag of een aanpak zoals onderzocht in de IDEAL DVT-trial mogelijk is, waarbij na een standaard draagduur van 6 maanden, verdere behandeling wordt geïndividualiseerd op basis van de Villalta score. De Villalta score geeft weer welke patiënten een hoog risico hebben op PTS middels een vragenlijst. Daarnaast is het de vraag of vroegtijdige compressie (binnen 48-uur na diagnose) voordelen biedt boven compressie opgestart nadat de zwelling is verdwenen.

Conclusies / Summary of Findings

Na de acute fase

Laag GRADE	<i>PTS</i> Het dragen van een therapeutische elastische kous lijkt te resulteren in een lagere incidentie van PTS ten opzichte van het dragen van geen kous of een placebo kous na de acute fase. <i>Bronnen: (Brandjes, 1997; Ginsberg, 2001; Kahn, 2014; Prandoni, 2004)</i>
Laag GRADE	<i>Ernstige PTS</i> De incidentie van ernstige PTS lijkt mogelijk niet verlaagd te worden bij het dragen van een kous ten opzichte van geen kous of een placebo kous na de acute fase. <i>Bronnen: (Brandjes, 1997; Ginsberg, 2001; Kahn, 2014; Prandoni, 2004)</i>
Laag GRADE	<i>Recidiverende VTE</i> Het dragen van een therapeutische elastische kous na de acute fase lijkt de kans op recidiverende VTE (DVT of longembolie) niet te verlagen ten opzichte van het dragen van geen kous of een placebo kous. <i>Bronnen: (Brandjes, 1997; Kahn, 2014; Partsch, 2004; Prandoni, 2004)</i>
Laag GRADE	<i>Bijwerkingen</i> Het dragen van een therapeutische elastische kous tot de knie in de niet-acute fase van DVT lijkt niet tot ernstige bijwerkingen te leiden in vergelijking met een placebo kous of geen kous. <i>Bronnen: (Kahn, 2014; Prandoni, 2004)</i>

Redelijk GRADE	<i>Patiënttevredenheid/ kwaliteit van leven</i> Het dragen van een therapeutische elastische kous na de acute fase lijkt geen of nauwelijks effect te hebben op de kwaliteit van leven ten opzichte van het dragen van geen kous of een placebo kous. <i>Bronnen: (Kahn, 2014)</i>

Acute fase

Zeer laag GRADE	<i>Optreden PTS</i> Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit om een conclusie te kunnen trekken over de effecten van compressietherapie (elastische compressie kous of zwachteltherapie) in vergelijking met geen compressietherapie op het optreden van PTS. <i>Bronnen: (Partsch, 2004; Roumen-Klappe, 2009)</i>

Zeer laag GRADE	<i>Recidiverende VTE</i> Er zijn onvoldoende gegevens van voldoende kwaliteit om een conclusie te kunnen trekken over de effecten van compressietherapie (elastische compressie kous of zwachteltherapie) in vergelijking met geen compressietherapie op het optreden van een recidief VTE. <i>Bronnen: (Partsch, 2004)</i>

Laag GRADE	<i>Bijwerkingen en symptoomverlichting</i> Het is mogelijk dat het gebruiken van compressietherapie (elastische compressie kous of zwachteltherapie) in de acute fase de symptomen (oedeem, pijn) op korte termijn vermindert in vergelijking met geen compressietherapie. <i>Bronnen: (Partsch 2000; Roumen-Klappe, 2009; Amin, 2018)</i>

Laag GRADE	<i>Patiënttevredenheid/ kwaliteit van leven</i> Het gebruiken van compressietherapie (elastische compressie kous of zwachteltherapie) in de acute fase heeft mogelijk een gunstig effect op het welbevinden en DVT-gerelateerde kwaliteit van leven op korte termijn in vergelijking met geen compressietherapie. <i>Bronnen: (Partsch, 2000; Roumen-Klappe, 2009; Amin, 2018)</i>

Elastische kous gedurende 2 jaar versus elastische kous voor een kortere tijd

Redelijk GRADE	<i>Optreden PTS</i> Het korter dragen van een therapeutische elastische kous na een initiële behandelperiode van 6 maanden resulteert mogelijk niet tot een hogere incidentie PTS bij geselecteerde patiënten zonder PTS klachten en tekenen in vergelijking met het dragen gedurende twee jaar. Gepersonaliseerde draagduur op basis van de Villalta score leidt daarbij waarschijnlijk tot het laagste risico. <i>Bronnen: (Aschwanden, 2008; Mol, 2016; ten Cate-Hoek, 2018)</i>
Redelijk GRADE	<i>Recidiverende VTE</i> Het dragen van een therapeutische elastische kous gedurende twee jaar leidt waarschijnlijk niet tot een lagere kans op recidiverende DVT ten opzichte van het dragen van een therapeutische elastische kous gedurende één jaar of voor een gepersonaliseerde tijdsduur. <i>Bronnen: (Mol, 2016; ten Cate-Hoek, 2018)</i>
Laag GRADE	<i>Bijwerkingen</i> Het dragen van een therapeutische elastische kous gedurende twee jaar lijkt niet tot ernstige bijwerkingen te leiden ten opzichte van het dragen van een therapeutische elastische kous gedurende één jaar of voor een gepersonaliseerde tijdsduur. <i>Bronnen: (ten Cate-Hoek, 2018)</i>
Redelijk GRADE	<i>Patiënttevredenheid/ kwaliteit van leven</i> Het dragen van een therapeutische elastische kous gedurende twee jaar lijkt geen effect te hebben op de kwaliteit van leven ten opzichte van het dragen van een therapeutische elastische kous gedurende één jaar of voor een gepersonaliseerde tijdsduur. <i>Bronnen: (Mol, 2016; Ten Cate-Hoek, 2018)</i>

Samenvatting literatuur

Deze vraag is uitgewerkt met drie analyses:

- Wel versus geen compressietherapie na de acute fase.
- Wel versus geen compressietherapie in de acute fase.
- Langere versus kortere duur compressietherapie.

Er werd een Cochrane review (Appelen, 2017) geïncludeerd waarin verschillende vergelijkingen zijn uitgewerkt. In de Cochrane review zijn vergelijkende studies geïncludeerd die het effect van

compressietherapie evalueren op de incidentie van PTS bij patiënten met DVT. Hierbij is iedere definitie voor PTS geaccepteerd, zo lang deze gebaseerd is op een systematische klinische geschiedenis en score van het lichamelijk onderzoek.

In totaal werden tien RCT's met 2369 deelnemers in deze review beschreven:

- Één studie vergelijkt het dragen van een therapeutisch elastische kous tot de dij met het dragen van een therapeutisch elastische kous tot onder de knie (n=267) (Prandoni, 2012). Deze studie wordt voor de beantwoording van deze uitgangsvraag daarom buiten beschouwing gelaten.
- Vijf studies onderzoeken het effect van het dragen van een therapeutische kous in vergelijking met het dragen van een placebo kous of niet dragen van een kous na de acute fase. In deze studies variëren de druk en de lengte van de kous, evenals het moment van starten en de duur van de therapie (Brandjes, 1997; Ginsberg, 2001; Jayaray, 2015; Kahn, 2014; Prandoni, 2004).
- Twee studies onderzoeken het effect van compressietherapie in de acute fase van DVT (Roumen-Klappe, 2009; Partsch, 2000).
- Twee studies vergelijken een kortere duur met een langere duur beiden in een geselecteerde populatie van patiënten zonder klachten en in één studie met tevens goede kous compliantie (≥ 6 dagen per week) (Mol, 2016; Aschwanden 2008).

Ten opzichte van de Cochrane review werden twee additionele studies geïncludeerd:

- Wel versus geen compressietherapie na de acute fase: geen nieuwere studies.
- Wel versus geen compressietherapie in acute fase: een additionele studie (Amin, 2018).
- Langere versus kortere duur compressietherapie: een additionele studie (ten Cate-Hoek, 2018).

Tabel 1 Overzicht geïncludeerde studies

Studie	Druk kous	Lengte kous	Start therapie	Duur therapie	Controlegroep	Meetmethode PTS (afkapwaarde PTS)
Wel versus geen kous na de acute fase						
Brandjes, 1997*	40 mmHg	Onder de knie	2 tot 3 weken na diagnose DVT (proximaal)	≥ 2 jaar	Geen kous	Brandjes schaal (≥ 3) FU: 5 jaar
Ginsberg, 2001*	20 tot 30 mmHg	Zowel onder de knie als tot de dij	1 jaar na diagnose DVT bij geselecteerde patiënten zonder klachten en zonder reflux (deel van een studie in 3 delen).	onduidelijk	Placebo kous	Ginsberg's criteria (beenpijn en zwelling) FU: 6 maanden tot 2 jaar

Jayaraj, 2015*	30 tot 40 mmHg	Onder de knie	< 48 uur na diagnose DVT (proximaal)	2 jaar	Geen kous	Venous Clinical Severity Score (VCSS) en Villalta score (afkapwaarde onbekend) FU: 3 maanden tot 2 jaar
Kahn, 2014*	30 tot 40 mmHg	Tot de knie	< 2 weken na diagnose DVT (proximaal)	2 jaar	Placebo kous (<5 mmHg)	Ginsberg criteria (beenpijn en zwelling voor minimaal 1 maand) en Villalta score (≥ 5) FU: 6 maand-2 jaar
Prandoni, 2004*	30 tot 40 mmHg	Onder de knie	Bij ontslag (± 1 week na opname/ diagnose) bij DVT (proximaal)	> 2 jaar	Geen kous	Villalta score (≥ 5) FU: 3 tot 5 jaar
Wel versus geen kous in acute fase						
Roumen-Klappe, 2009*	-	multi-layer bandaging	Meteen na diagnose DVT (proximaal en distaal)	Tot reductie oedeem. Hierna ontvingen alle patiënten ECSs op maat	Geen kous	CEAP ($\geq C3$) en villalta score (≥ 5) FU: 1 jaar

Partsch, 2000* Partsch 2004 (uitkomsten PTS)	30 mmHg	Tot de dij bandage of compressie kous	Meteen na diagnose DVT (proximaal)	Initiële studie 9 dagen, later follow-up na 2 jaar	1. Niet elastische bandages (n=18) 2. Bedrust zonder compressietherapie (n=17) 3. elastische kous (n=18) alle drie de groepen gedurende 9 dagen (daarna krijgen alle patiënten advies compressiekous te dragen).	Villalta score (≥ 5) FU: 2 jaar
Amin, 2018	35 mmHg	7 centra: zwachteltherapie (tot en met dij) 30-40mmgh) 2 centra: compressie kous	Meteen na diagnose DVT (proximaal)	5 maanden	Een centrum: geen initiële compressie. Na initiële fase kregen alle patiënten een therapeutische elastische kous voor 5 maanden.	Villalta score (≥ 5) FU: 6 maanden tot 2 jaar
Lange versus korte duur						
Mol, 2016*	34 tot 36 mmHg	Tot de knie	Na 1 jaar compressietherapie werden compliante patiënten met Villalta < 5 gerandomiseerd tussen geen compressietherapie en doorgaan met compressietherapie, na proximale DVT.	1 jaar	Identieke kous gedurende 2 jaar	Villalta score (≥ 5) FU: 1 jaar

Aschwanden, 2008*	26 tot 36 mmHg	Onder de knie	Na 6 maanden standaard compressietherapie werd gerandomiseerd naar stoppen of doorgaan voor nog eens 18 maanden, na proximale DVT.	>2 jaar	Geen kous na 6 maanden standaard compressietherapie.	CEAP ($\geq$ C4) FU: 3 jaar
ten Cate Hoek, 2018	30 tot 40 mm Hg	Therapeutische elastische kous (tot de knie) klasse III.	Na 6 maanden standaard compressietherapie werd gerandomiseerd voor geïndividualiseerde duur of standaard duur 24 maanden	2 jaar	standaard therapie 24 maanden	Villalta score ($\geq$ 5) (tweemaal gemeten met 3 maanden er tussen) FU: 2 jaar
* in Appelen (2017), FU = follow up						

Wel versus geen compressietherapie na de acute fase

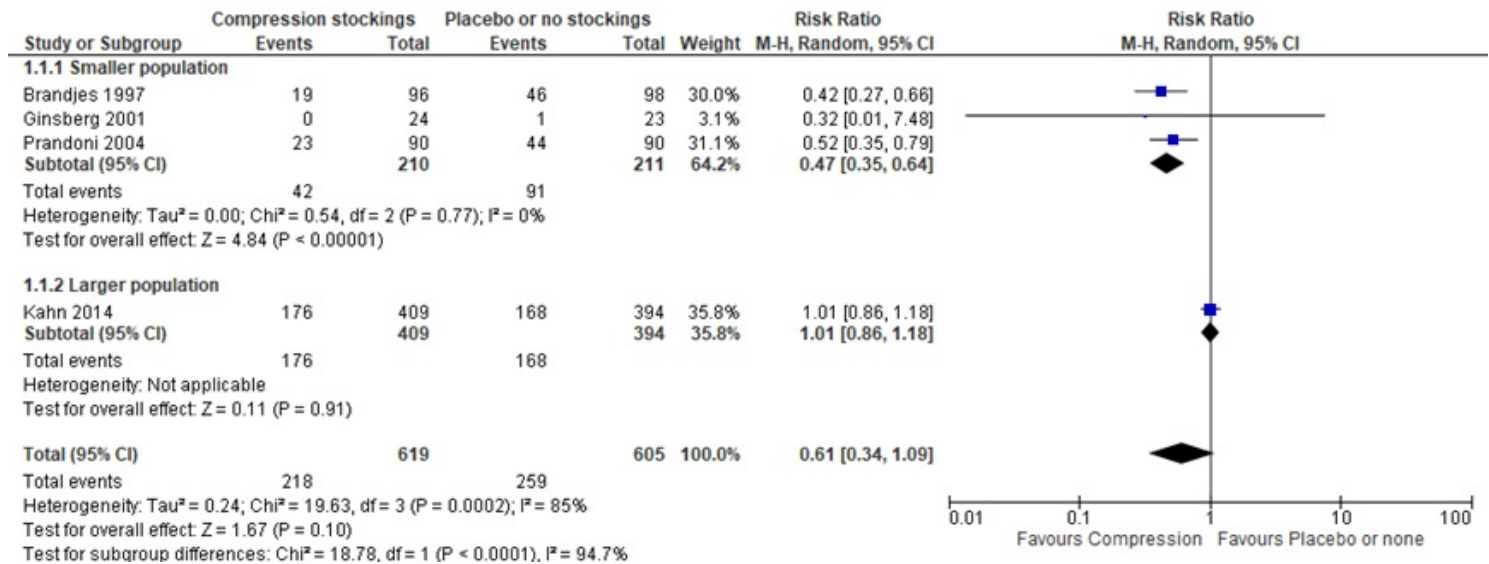
Incidentie PTS

Vier studies die het dragen van een therapeutische elastische kous vergelijken met het niet dragen van een kous of het dragen van een placebo kous (n=1393) werden meegenomen in de analyse (Brandjes, 1997; Ginsberg, 2001; Kahn, 2014; Prandoni, 2004). De studie van Jayaraj (2015) werd niet meegenomen omdat specifieke aantallen in deze studie ontbreken, waardoor er geen risico verhouding berekend kan worden.

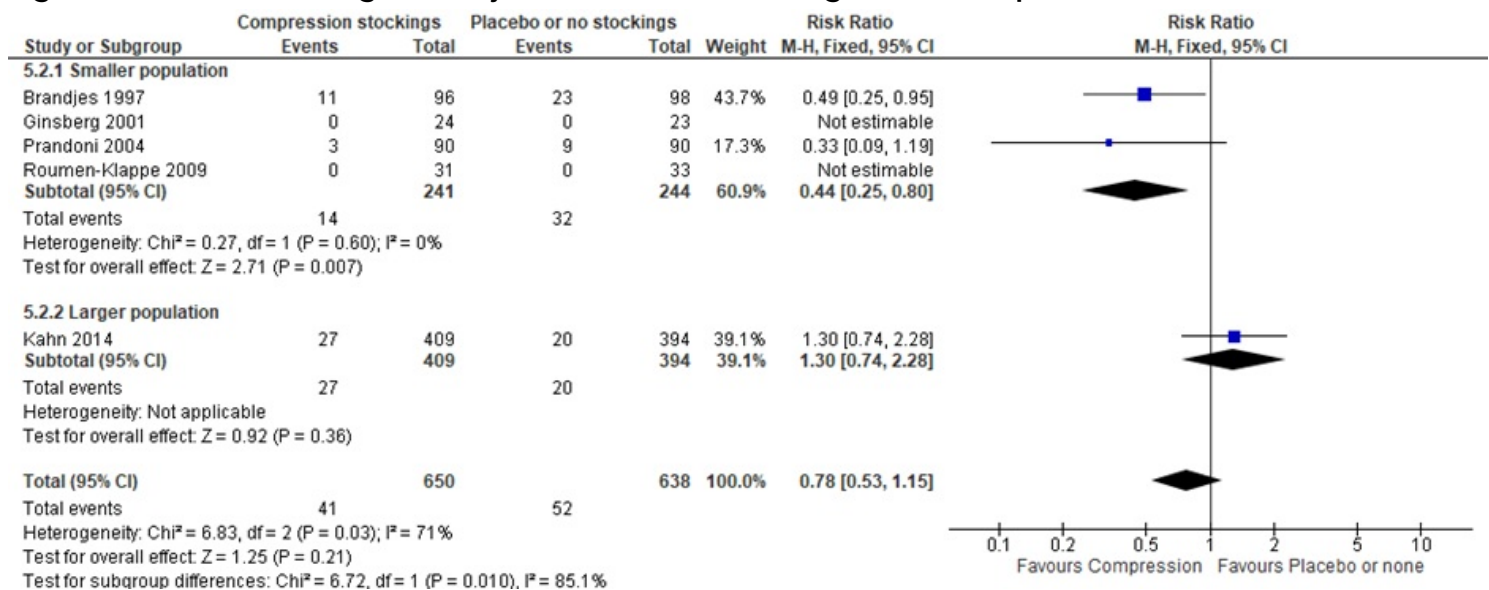
In de interventiegroep werden in totaal 218/619 (35,2%) gevallen van PTS gerapporteerd in vergelijking met 259/605 (42,8%) gevallen in de controlegroep. Het dragen van een elastische kous resulteerde volgens de gepoolde resultaten in een afname in incidentie van PTS (RR 0,61 (95% BI: 0,34 tot 1,09)).

Vanwege heterogeniteit ($I^2 = 94,7\%$; $P = 0,0005$), die grotendeels veroorzaakt werd door de studie van Kahn (2014), werd tevens een subgroep analyse uitgevoerd zonder deze Sox-trial (Brandjes, 1997; Ginsberg, 2001; Prandoni, 2004). De in de studie van Kahn gebruikte definitie van therapietrouw (bij minimaal 3 van de 5 telefonische interviews aangeven kous ten minste 3 dagen per week te dragen) maakt dat meer patiënten als "trouw" werden geclassificeerd ten opzichte van andere studies met strengere eisen. Dit zal invloed hebben gehad op de resultaten en deels een verklaring zijn voor de heterogeniteit.

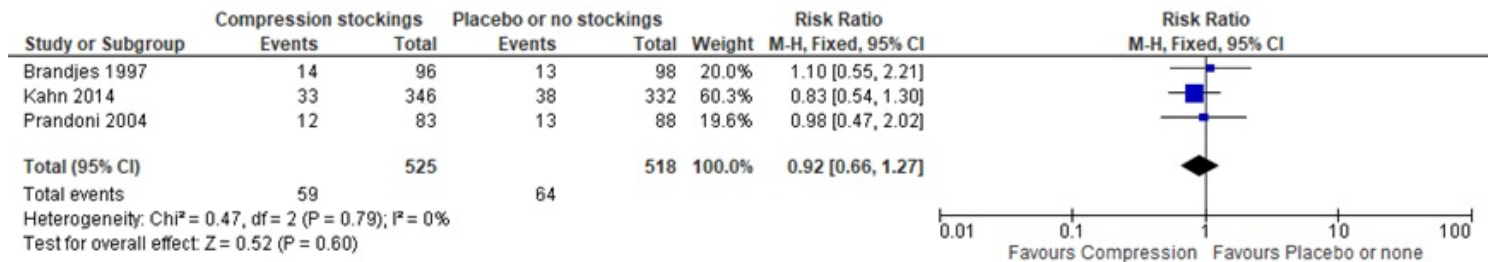
Het aantal gevallen van PTS betrof 42/210 (20,0%) in de interventiegroep en 91/211 (43,1%) in de controlegroep (figuur 1) Hierbij werd voor de interventiegroep een afname in incidentie van PTS gevonden (RR 0,47 (95% BI: 0,35 tot 0,64)).

Figuur 1 Incidentie PTS bij elastische kous versus geen kous of placebo kous**Ernstige PTS**

Vier studies rapporteerden tevens de incidentie van ernstige PTS (Brandjes, 1997; Ginsberg, 2001; Kahn, 2014; Prandoni, 2004) in een follow-up periode van 2 tot 6,3 jaar. Het aantal gevallen van ernstige PTS betrof 41/619 (6,6%) in de interventiegroep en 52/605 (8,6%) in de controlegroep (RR 0,78 (95% BI: 0,53 tot 1,15). Subgroep analyse waarin de studie van Kahn niet meegenomen wordt toont een lager risico op ernstige PTS bij elastische kous (RR: 0,44 (95% BI: 0,25 tot 0,80).

Figuur 2 Incidentie ernstige PTS bij elastische kous versus geen kous of placebo kous**Recidiverende VTE**

Drie studies konden in de meta-analyse voor de uitkomstmaat recidief VTE worden meegenomen (Brandjes, 1997; Kahn, 2014; Prandoni, 2004). In de interventiegroep werden in totaal 59/525 (11,2%) gevallen van recidief DVT gerapporteerd in vergelijking met 64/518 (12,3%) gevallen in de controlegroep. Het dragen van een elastische kous is niet geassocieerd met een afname van recidief DVT (RR 0,92 (95% BI: 0,66 tot 1,27).

Figuur 3 Recidiverende DVT bij elastische kous versus geen kous of placebo kous

In de studies die keken naar recidief longembolie waren over het algemeen de aantallen laag en was het moment waarop de longembolie optrad onduidelijk. Kahn (2014) rapporteerde 9/410 (2,2%) gevallen in de interventiegroep en 12/396 (3,0%) in de placebogroep.

Bijwerkingen

Twee studies onderzochten de bijwerkingen van compressietherapie (Kahn, 2014; Prandoni, 2004). In geen van deze studies werden ernstige bijwerkingen gevonden. Kahn (2014) vond dat voor zowel het dragen van een elastische kous als voor het dragen van een placebo kous bij 2% van de gevallen jeuk optreedt. Prandoni (2004) vond dat bij het dragen van een elastische kous in 6% van de gevallen jeuk optreedt. De controlegroep had geen kous.

Patiënttevredenheid/kwaliteit van leven

Kahn (2014) vond geen significant verschil tussen patiënten die een elastische kous droegen en patiënten die een placebo kous droegen met de generieke kwaliteit van leven metingen (SF36) en de ziekte specifieke kwaliteit van leven metingen (VEINES-QOL score).

Wel versus geen compressietherapie in de acute fase

Op basis van het werkingsmechanisme van compressie bij DVT kan worden verwacht dat het raadzaam is te beginnen met compressie in de acute fase van DVT: externe compressie kan de trombusresolutie bevorderen en zo waarschijnlijk nadelige symptomen vroegtijdig voorkomen. De gevolgen van het vroegtijdig starten met compressie therapie werd onderzocht in 4 studies.

In de studie van Partsch (2004) werden patiënten gerandomiseerd voor zwachtels ($n=15$) of compressiekous ($n=15$) met lopen of bedrust zonder compressie ($n=15$). Dit werd gevolgd door een knie hoge elastische kous voor iedereen ($n=37$). De follow-up duur was 2 jaar.

De studie van Roumen-Klappe (2011) evalueerde compressie in de acute fase van eerste proximale en distale DVT. Er werden 69 patiënten geïnccludeerd. Alle patiënten ontvingen standaard anticoagulantia gedurende drie maanden en werden gerandomiseerd voor onmiddellijke start van zwachteltherapie of geen zwachteltherapie in de acute fase. Patiënten werden gestimuleerd om zo veel mogelijk te lopen. Na reductie van oedeem kregen alle participanten na 7 tot 14 dagen confectie kousen die ze 2 jaar moesten dragen. De follow-up duur was 1 jaar.

In een sub-studie van de IDEAL-DVT-trial (Amin, 2018) werden patiënten die binnen 24-uur na de diagnose DVT compressietherapie kregen in 9 centra ($n=520$) vergeleken met patiënten in 1 centrum ($n=72$), die

compressietherapie kregen nadat het initiële oedeem geresorbeerd was. Zwachteltherapie werd toegepast in 369 patiënten (62,3%) en een compressiekous in 151 patiënten (25,5%). Compressietherapie in de acute fase van een DVT in een absolute vermindering van de kans op echografisch resterende veneuze obstructie na gemiddeld 5,3 maanden (46% versus 67% zonder compressie OR 0,46 (95% BI: 0,27 tot 0,80)). Tevens werd er een significant lagere incidentie van PTS gezien na 6 en 24 maanden bij de patiënten bij wie echografisch geen resterende obstructie meer geobserveerd werd (46% versus 54%, OR 0,65 (95% BI: 0,46 tot 0,92)). Er kan geen directe vergelijking worden gemaakt met wel versus geen compressietherapie en het optreden van PTS in de acute fase en daarom is deze studie niet meegenomen in de onderstaande resultaten.

Post trombotisch syndroom (PTS);

In de studie van Partsch kregen 14 van de 26 (54%) patiënten in de interventiegroep (zwachtels of compressiekous) in vergelijking met 9 van de 11 patiënten (82%) in de (bedrust) groep zonder kous een PTS ($p > 0,05$) na 2 jaar. Er werden geen gevallen van ernstige PTS gerapporteerd.

In de studie van Roumen werd PTS tot aan een jaar op twee manieren gemeten:

- CEAP classificatie (PTS gedefinieerd als C3 of hoger): 39% in de groep met kous en 42% in de groep zonder kous (RR 0,92 (95%BI: 0,55 tot 1,56).
- Villalta score ≥ 5 : 29% met kous in vergelijking met 33% zonder kous (RR 0,87 (95%BI: 0,41 tot 1,80)). De ernst van PTS verschilde niet tussen de groepen. Er werden geen gevallen van ernstige PTS gerapporteerd.

Recidief VTE

In de studie van Roumen-Klappe (2009) werd optreden van recidief VTE niet gerapporteerd. In de studie van Partsch (2004) werd gevonden dat, na 2 jaar follow-up, drie patiënten in de kousen groep in vergelijking met de bedrust de controle groep zonder kous een recidief DVT ontwikkelde (Partsch, 2004).

Bijwerkingen en symptoomverlichting (comfort, huiduitslag)

Partsch (2000, 2004) vond een vermindering van pijn en oedeem in de eerste 9 dagen bij de kousen groep (vermindering van pijn en zwelling in de eerste 9 dagen ($p < 0,05$)).

Bij de studie van Partsch (2004) is gekeken naar zowel het dragen van een elastische kous als het dragen van niet elastische bandages. In deze twee behandelgroepen werd gevonden dat in 25% van de gevallen een kleine huidverandering of jeuk optrad. In geen van de gevallen leidde dit tot het stoppen van de therapie. Roumen-Klappe (2009) vond eveneens een reductie van klachten en oedeem in de eerste week.

Patiëntpreferentie/Kwaliteit van leven

In de studie van Partsch (2004) werd gerapporteerd dat er een significant snellere en duidelijkere verbetering van welbevinden en DVT-gerelateerde kwaliteit van leven was in de kousen groep in vergelijking met de bedrust groep in de eerste negen dagen na de DVT. De psychische en somatische kwaliteit van leven verschilde niet tussentwee groepen (geen verdere data gerapporteerd).

In de studie van Amin (2018) werd een significant verschil in kwaliteit van leven gevonden ten aanzien van de vorm van compressie in de acute fase, dit was ten gunste van de elastische kous (35mmHg) in vergelijking tot

niet elastische zwachtelverbanden (Amin, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

Na de acute fase

De bewijskracht voor de uitkomstmaten incidentie (ernstige) PTS, recidief VTE en bijwerkingen is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onder andere geen blinding, onverklaarde lost to follow-up) (risk of bias) en heterogeniteit tussen de studies (inconsistentie). De bewijskracht voor de uitkomstmaat patiënttevredenheid/kwaliteit van leven is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias).

Acute fase

De bewijskracht voor de uitkomstmaten PTS en recidief VTE is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag vanwege ernstige imprecisie (weinig geïnccludeerde patiënten voor zeldzame uitkomstmaat) en beperkingen in studieopzet (onder andere geen blinding voor subjectieve uitkomstmaten). De bewijskracht voor bijwerkingen en kwaliteit van leven is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege imprecisie (weinig geïnccludeerde patiënten) en beperkingen in de studieopzet (onder andere geen blinding).

Elastische kous gedurende 2 jaar versus elastische kous voor een kortere tijd

Naast de Cochrane review waarin twee studies zijn geïnccludeerd die de duur van het dragen onderzoeken (Mol, 2016 en Ashwanden, 2008), werd de RCT van ten Cate-Hoek (2018) geïnccludeerd. In deze studie wordt gekeken naar het effect van het dragen van een therapeutische elastische kous voor een gepersonaliseerde tijdsduur (n= 432) in vergelijking met het dragen van een therapeutische elastische kous gedurende 2 jaar (n= 424) op de incidentie van PTS bij patiënten na een DVT. Beide groepen werden behandeld met compressietherapie tot de knie met een druk van 30 tot 40 mmHg gedurende zes maanden. Na zes maanden werd de compressietherapie in de controle groep gecontinueerd tot 24 maanden. Voor de interventiegroep waren na zes maanden vier scenario's mogelijk:

Scenario	Villalta score na 3 maanden	Villalta score na 6 maanden	Beleid ten aanzien van compressietherapie
1.	≤4	≤4	Therapie staken
2.	>4	>4	Therapie continueren
3.	>4	≤4	Therapie continueren tot 12 maanden en dan: ◦ stoppen bij Villalta score ≤ 4 • continueren tot 24 maanden bij Villalta score > 4
4.	≤4	>4	Therapie continueren

Incidentie PTS

Ashwanden (2008) vond geen verschil in incidentie van PTS voor patiënten die gerandomiseerd werden naar een behandeling met elastische kous gedurende 6 maanden in vergelijking met patiënten die de kous langer

(> 2 jaar) droegen. In de groep die de kous slechts 6 maanden droeg kregen 17/84 patiënten (20%) PTS in vergelijking met 11/84 patiënten (13%) (HR 0,60 (95% BI: 0,28 tot 1,28)) in de groep die de kous langduriger droeg.

Mol (2016) vond een significant hogere incidentie van PTS bij patiënten met een lage Villalta score en een zeer goede therapietrouw die een elastische kous droegen gedurende één jaar vergeleken met vergelijkbare patiënten die een elastische kous droegen gedurende twee jaar (RR 1,54 (95% BI: 1,03 tot 2,29)). In de interventiegroep (1 jaar kous) werden 51/256 gevallen (19,9%) van PTS gerapporteerd in vergelijking met 34/262 gevallen (13,0%) in de controlegroep na 2 jaar.

Ten Cate-Hoek (2018) vond geen verschil in incidentie van PTS bij patiënten die een elastische kous droegen gedurende een, op basis van de Villalta score gepersonaliseerde, tijdsduur (variërend van 6 maanden tot 2 jaar), vergeleken met patiënten die een elastische kous droegen gedurende twee jaar (OR 1,06 (95%BI: 0,78 tot 1,44)). Het primaire eindpunt was de cumulatieve incidentie na 24 maanden van patiënten met een PTS (Villalta score ≥ 5) op 2 opeenvolgende bezoeken met tenminste 3 maanden interval. In de interventiegroep werden 125/432 (28,9%) gevallen van PTS gerapporteerd in vergelijking met 118/424 (27,8%) gevallen in de controlegroep. Bij de interventie groep kon 55% van de deelnemers (n=236) de elastische kous stoppen na 6 maanden en nog eens 11% (n=47) na 12 maanden. Bij het gebruik van de Villalta score ≥ 5 op één meetmoment bleek er wel een verschil in incidentie van PTS bij de interventiegroep (36%) in vergelijking met de standaardgroep (22%) (RR 1,6 (95% BI: 1,2 tot 2,3)).

In zowel de studie van Mol (2016) als ten Cate-Hoek (2018) werden geen duidelijke verschillen tussen de groepen gevonden ten aanzien van de ernst van PTS.

Recidief VTE

Mol (2016) vond geen verschil tussen de groepen in recidiverende DVT (RR 1,36; 95%BI: 0,48 tot 3,88). Het aantal gevallen met recidief DVT was 8/256 (3,1%) in de interventiegroep en 6/262 (2,3%) in de controlegroep. Getallen met betrekking tot longembolie worden niet gerapporteerd.

Ten Cate-Hoek (2018) vond geen verschil tussen de groepen in recidiverende DVT (5% versus 6%) of longembolie (3% versus 2%).

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd gerapporteerd in twee trials. Mol (2016) vond geen verschil tussen de groepen in mediane kwaliteit van leven, VEINES-QOL of VEINES-Sym score. Ten Cate-Hoek (2018) vond geen verschil tussen de groepen in SF36, EQ-5D of VEINES-QOL score.

Bijwerkingen

In de studie van Mol (2016) en van Aschwanden (2008) werden geen bijwerkingen gerapporteerd. In de studie van ten Cate-Hoek (2018) traden geen ernstige bijwerkingen op in relatie tot het dragen van een therapeutische elastische kous.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat incidentie PTS is met één niveau verlaagd naar redelijk gezien de inconsistentie in de studieresultaten. De bewijskracht voor de uitkomstmaat recidiverende DVT is met een niveau verlaagd naar redelijk gezien het beperkte aantal events (zeldzame uitkomstmaat). De bewijskracht voor bijwerkingen is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege imprecisie (weinig geïncludeerde patiënten, alleen de studie van ten Cate-Hoek (2018) heeft dit gerapporteerd).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat patiënttevredenheid/kwaliteit van leven is met één niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (de beschreven trials waren niet dubbelblind maar open tabel studies met geblindeerde beoordelaars).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het effect van een kous en met name welke duur van het dragen van een therapeutische elastische kous (compression stocking) moet worden geadviseerd met betrekking tot het voorkomen/optreden van het post trombotisch syndroom en recidief trombose? (zowel in de acute als na de acute fase)

P: patiënten met trombosebeen (diep vein thrombosis, deep venous thrombosis);

I: compressietherapie middels kous;

C: geen compressietherapie/ placebo; of Compressietherapie voor kortere (3, 6 of 12 maanden) of gepersonaliseerde duur.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de definities zoals gebruikt in de Cochrane review van Appelen (2017). De primaire uitkomstmaat in Appelen (2017) betreft incidentie van PTS tot twee jaar. Alle definities voor PTS werden geaccepteerd, zolang ze waren gebaseerd op een systematische beoordeling van de klinische geschiedenis en een score van het lichamelijk onderzoek. Een aantal studies rapporteert getallen voor PTS en ernstige PTS. In de Cochrane review wordt niet omschreven welke definities de individuele studies voor ernstige PTS gebruikten (Appelen, 2017). Vaak wordt de Villalta score als uitgangspunt genomen waarbij een Villalta score van 5 of meer als PTS wordt gedefinieerd en een Villalta score hoger dan 15 of de aanwezigheid van een veneus ulcus op ernstige PTS duidt.

Secundaire uitkomstmaten betreffen VTE (terugkerend DVT en longembolie), bijwerkingen (waaronder ongemak, pijn en druk), patiënttevredenheid en kwaliteit van leven.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 8 augustus 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en ander vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 361 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: dragen van een therapeutisch elastische kous wordt vergeleken met het niet dragen van een kous, het dragen van een placebo kous of het dragen van een therapeutisch elastische kous gedurende een kortere periode bij

patiënten met DVT. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 30 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 28 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en een systematische review en twee additionele studies definitief geselecteerd.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 15-04-2021

Beoordeeld op geldigheid : 24-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Amin, E. E., Bistervels, I. M., Meijer, K., Tick, L. W., Middeldorp, S., Mostard, G., ... & Joore, M. A. (2018). Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis. *blood*, 132(21), 2298-2304.
- Amin EE, Ten Cate-Hoek AJ, Bouman AC, et al. Individually shortened duration versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Haematol*. 2018;5(11):e512–e519. doi:10.1016/S2352-3026(18)30151-0.
- Arpaia, G., Cimminiello, C., Mastrogiacomo, O., & de Gaudenzi, E. (2007). Efficacy of elastic compression stockings used early or after resolution of the edema on recanalization after deep venous thrombosis: the COM. PRE Trial. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 18(2), 131-137.
- Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MH, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD004174. Published 2017 Sep 26. doi:10.1002/14651858.CD004174.pub3.
- 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. *J Vasc Surg*. 2008;47(5):1015–1021. doi:10.1016/j.jversus.2008.01.008.
- Brandjes, D. P., Büller, H. R., Heijboer, H., Huisman, M. V., de Rijk, M., Jagt, H., & ten Cate, J. W. (1997). Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *The Lancet*, 349(9054), 759-762.
- Ginsberg, J. S., Hirsh, J., Julian, J., Vander LaandeVries, M., Magier, D., MacKinnon, B., & Gent, M. (2001). Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Archives of Internal Medicine*, 161(17), 2105-2109.
- Jayaraj A, Meissner M. Impact of graduated compression stockings on the prevention of post-thrombotic syndrome - results of a randomized controlled trial. *Phlebology*. 2015;30(8):541–548. doi:10.1177/0268355514544781.
- Kahn, S.R., Shapiro, S., Wells, P.S. et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 383: 880–888.
- Mol. One versus two years of elastic compression stockings for prevention of post-thrombotic syndrome (OCTAVIA study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2016 May 31;353:i2691. doi: 10.1136/bmj.i2691.
- Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg*. 2000;32(5):861–869. doi:10.1067/mva.2000.110352.
- Partsch, H., Kaulich, M., & Mayer, W. (2004). Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *International angiology*, 23(3), 206.
- Prandoni, P., Lensing, A. W., Prins, M. H., Frulla, M., Marchiori, A., Bernardi, E., ... & Girolami, A. (2004). Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, 141(4), 249-256.
- Roumen-Klappe EM, den Heijer M, van Rossum J, et al. Multilayer compression bandaging in the acute phase of deep-vein

thrombosis has no effect on the development of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Thrombolysis. 2009;27(4):400–405. doi:10.1007/s11239-008-0229-7.

Soosainathan, A., Moore, H. M., Gohel, M. S., & Davies, A. H. (2013). Scoring systems for the post-thrombotic syndrome. Journal of vascular surgery, 57(1), 254-261.

Ten Cate-Hoek. Individualised Versus Standard Duration of Elastic Compression Therapy for Prevention of Post-Thrombotic Syndrome (IDEAL DVT): A Multicentre, Randomised, Single-Blind, Allocation-Concealed, Non-Inferiority Trial.

Behandeling VTE met LMWH bij nierfunctiestoornissen

Uitgangsvraag

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Kunnen patiënten met nierfunctiestoornissen en diep veneuze trombose en/of longembolie (VTE) behandeld worden met een aangepaste dosering LMWH?
- Moet antistollingsbehandeling met LMWH bij patiënten met nierfunctiestoornissen en diep veneuze trombose en/of longembolie (VTE) worden geleid op basis van anti-Xa activiteit?

Aanbeveling

LMWH bij een eGFR 30 tot 60 ml/min/1.73m²

Overweeg bij een eGFR 30 tot 60 ml/min/1.73m² een eenmalige 100% startdosering enoxaparine, nadroparine of dalteparine.

Geef een vervolgdosering met een dosisreductie van 25%.

Bij een behandeling langer dan 3 dagen kan worden overwogen om eenmalig de anti-Xa activiteit te meten om de therapie te controleren en de dosering eventueel aan te passen tot de anti-Xa target range (bij eenmaal daagse dosering 1.0 tot 2.0 U/ml en bij tweemaal daagse dosering: 0.6 tot 1.0 U/ml). Hierbij dient nooit een hogere dosering te worden gegeven dan de volledige dosis op basis van het lichaamsgewicht.

Bij gebruik van tinzaparine is geen dosisreductie noodzakelijk bij een eGFR tussen de 30 en 60 ml/min/1.73m².

LMWH bij een eGFR < 30 ml/min/1.73m²

Overweeg bij een eGFR < 30 ml/min/1.73m² een eenmalige 100% startdosering enoxaparine, nadroparine of dalteparine.

Geef een vervolgdosering met een dosisreductie van 50%.

Bij een behandeling langer dan 3 dagen kan worden overwogen om eenmalig de anti-Xa activiteit te meten om de therapie te controleren en de dosering eventueel aan te passen tot de anti-Xa target range (bij eenmaal daagse dosering 1.0 tot 2.0 U/ml en bij tweemaal daagse dosering: 0.6 tot 1.0 U/ml). Hierbij dient nooit een hogere dosering te worden gegeven dan de volledige dosis op basis van het lichaamsgewicht.

Bij gebruik van tinzaparine is geen dosisreductie noodzakelijk bij een eGFR < 30 ml/min/1.73m²

Overwegingen

De uitgangsvragen kunnen op basis van de beschikbare literatuur niet beantwoord worden, omdat deze vergelijkingen niet direct zijn gedaan. Er zijn geen randomized controlled trials gedaan, alleen, vaak kleinschalige, observationele studies, die afwisselend anti-Xa activiteit of klinische uitkomsten als bloedingen

of trombose als uitkomstmaat hebben. Deze studies zijn bovendien heterogeen wat betreft indicatie voor de behandeling met LMWH, rapportage van relevante klinische uitkomsten en vaak er is sprake van een relatief korte behandelduur. Tot slot zijn er onvoldoende studies van bepaalde typen LMWH, waardoor een advies ten aanzien van afzonderlijke typen LMWH moeilijk te onderbouwen is.

De meeste literatuur betreft enoxaparine. Op basis van twee meta-analyses van observationele studies, lijkt enoxaparine een verhoogd bleedingsrisico te geven, ook bij een dosisreductie bij verminderde nierfunctie (Lim, 2006; Hoffman, 2012). De meeste van deze studies zijn gedaan bij patiënten met een acuut coronair syndroom of atriumfibrilleren. Een aantal studies includeerde ook patiënten met de indicatie VTE. Deze uitkomsten werden echter niet apart vermeld. De mogelijk verhoogde stapeling van enoxaparine en daarmee grotere kans op bloedingen bij een verminderde nierfunctie, zou verklaard kunnen worden door de relatief lage molecuulmassa van enoxaparine (3500 tot 5500Da) en de hoge accumulatiefactor ten opzichte van andere LMWHs (Schmid, 2009). Hierdoor wordt een relatief groter deel van de totale eliminatie bepaald door renale klaring. Voor LMWHs met een hoger molecuulgewicht is de verhouding renale/totale klaring lager dan voor kleinere moleculen en is er dus minder kans op stapeling bij een verminderde nierfunctie. Zo heeft nadroparine, in vergelijking met enoxaparine, een iets hoger molecuulgewicht (4200 tot 4800Da), gevolgd door dalteparine (5000 tot 5950Da) en tinzaparine (6500Da).

Op basis van deze theoretische overweging en de beschikbare studies met enoxaparine, zou enoxaparine niet de eerste keus zijn bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Hierbij dient wel worden meegewogen dat het aantal studies met andere typen LMWH vele malen kleiner is, waardoor een goede vergelijking op basis van klinische data ontbreekt.

Mogelijk is het hogere molecuulgewicht ook de verklaring voor het feit dat een volledige dosis tinzaparine bij patiënten met indicatie VTE, het risico op ernstige bloedingen niet lijkt te verhogen, zelfs niet bij een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (Sigurdson, 2000; Pautas, 2002; Sigurdson, 2011; Leizorovicz, 2011). Een recente kleinschalige Nederlandse retrospectieve studie in 18 patiënten met een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ en 22 patiënten met een $\text{eGFR} 30\text{-}60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ met diverse indicaties voor LMWH gebruik, liet zien dat een dosisreductie tinzaparine (50% bij een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ en 25% bij een $\text{eGFR} 30\text{-}60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) leidde tot inadequate anti-Xa activiteit in beide groepen. Echter, hierbij dient opgemerkt te worden dat bij 71% van de patiënten waarbij geen dosisreductie was toegepast, eveneens een subtherapeutische anti-Xa activiteit werd gemeten (Olie, 2017).

Ook voor dalteparine zou kunnen gelden dat er geen dosisreductie noodzakelijk is bij een verminderde nierfunctie, hoewel dit voor dalteparine slechts op twee studies gebaseerd kan worden (Shprecher, 2005; Park, 2016). De studie van Shprecher (2005) is een kleine prospectieve studie in slechts 11 patiënten met een $\text{eGFR} < 40 \text{ ml/min/1.73m}^2$ met uiteenlopende indicaties voor het gebruik van LMWH. Deze patiënten werden vergeleken met 11 patiënten met een $\text{eGFR} > 40 \text{ ml/min/1.73m}^2$. De studie beschrijft geen klinische uitkomsten, maar alleen vergelijkbare anti-Xa activiteit tussen de twee groepen bij een volledige dosis dalteparine. Mede gezien de grote spreiding in gemeten anti-Xa activiteit, is deze studie te klein om conclusies aan te kunnen verbinden. De studie van Park uit 2016 is groter en betreft een retrospectieve studie in 215 patiënten met een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, met wederom uiteenlopende indicaties voor antistollingsmedicatie, waarin een volledige dosis dalteparine wordt vergeleken met ongefractioneerde

heparine op het optreden van een majeure bloeding op dag 10 van de behandeling. Er was een niet-significant lager aantal ernstige bloedingen in de groep die met dalteparine werd behandeld. Op basis van bovenstaande twee studies kan er niet met voldoende zekerheid worden gesteld dat dalteparine geen dosisreductie behoeft bij patiënten met een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Er zijn geen studies bekend die gekeken hebben naar klinische uitkomsten bij een volledige of gereduceerde dosis dalteparine bij patiënten met een $\text{eGFR} 30\text{-}60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Op basis van het relatief lage molecuulgewicht van nadroparine (4200 tot 4800Da) en de daarmee samenhangende overwegend renale klaring, zou dit type LMWH niet de eerste keus zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Daarbij is dit type LMWH calcium-houdend, hetgeen geassocieerd is met een hogere kans op het ontwikkelen van subcutane calciumneerslagen op de injectieplaatsen. Dit is met name beschreven bij patiënten met nierfalen en hyperfosfatemie. Uit een landelijke enquête onder Nederlandse nefrologen is gebleken dat in 56% van de Nederlandse ziekenhuizen nadroparine de eerste keus LMWH is voor de behandeling van acute VTE (Russcher, 2013).

De klinische uitkomsten van een volledige of gereduceerde dosis nadroparine bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn niet onderzocht. Er zijn slechts twee studies met dit type LMWH gedaan. Beide zijn afkomstig uit Nederland en hadden anti-Xa activiteit als uitkomstmaat (Russcher, 2013; van Ojik, 2016). In de retrospectieve studie van Russcher (2013) werden 16 patiënten met $\text{eGFR} 30\text{-}60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ en 26 patiënten met een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ behandeld met een 25% gereduceerde dosis nadroparine vanwege uiteenlopende indicaties voor antistollingstherapie. In de groep met een $\text{eGFR} 30\text{-}60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ waren de anti-Xa activiteit in 75% van de patiënten op streefwaarde en in 19% boven de target range. In de groep met een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ was dit 65% respectievelijk 27%. Op basis van het resterende relatief hoge percentage sub-therapeutische activiteit (circa 10% in elke groep) concludeerden de auteurs dat de dosering van nadroparine met voorzichtigheid moet worden aangepast. De studie van Ojik (2016) betreft een prospectieve studie waarin de anti-Xa activiteit na een behandeling met nadroparine met dosering conform de NfN richtlijn 2012 in 97 patiënten met een $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ zijn vergeleken met die van patiënten met een $\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. De conclusie was dat de dosisaanpassing conform de richtlijn leidde tot equivalente anti-Xa activiteit in vergelijking met de patiënten zonder nierinsufficiëntie. In deze studie werd in totaal één ernstige bloeding gerapporteerd, in een patiënt met overigens subtherapeutische anti-Xa activiteit.

Overigens blijft de associatie tussen hoge anti-Xa activiteit (mogelijke overdosering) en bloedingen enerzijds en lage anti-Xa activiteit (mogelijke onderdosering) trombose anderzijds, onduidelijk bij patiënten met een verminderde nierfunctie. In de literatuur bestaan er aanwijzingen dat hoge anti-Xa activiteit geassocieerd zijn met bloedingen en lage anti-Xa activiteit met (recidief) trombose (Nieuwenhuis, 1991; Levine, 1989; Montalescot, 2004). Veelal betreft dit studies bij patiënten met een normale nierfunctie of met een andere indicatie dan VTE.

Er is een studie (Nieuwenhuis, 1991) in 194 patiënten met acute VTE, met voor het overgrote deel een normale nierfunctie, die werden behandeld met ongefractioneerde heparine of dalteparine, waarbij er meer bloedingen werden geobserveerd bij anti-Xa activiteit groter dan 0.8 U/mL, zowel bij behandeling met ongefractioneerde heparine als met dalteparine. Bij 163 patiënten behandeld met een profylactische

dosering enoxaparine na een heupvervanging, werd een significante relatie tussen anti-Xa activiteit en nabloedingen ($P = 0,002$) en postoperatieve trombose ($p = 0,03$) gezien (Levine, 1989). In een studie bij 802 patiënten met een $eGFR < 30\text{ml/min/1,73m}^2$ die behandeld werden met een volledige dosis enoxaparine na een STEMI, was de 30-dagen mortaliteit driemaal zo hoog bij degenen met een lage anti-Xa activiteit ten opzichte van de patiënten met een anti-Xa activiteit binnen de streefwaarde ($p=0,004$, Montalescot 2004).

Ook zijn er studies die deze relatie tussen anti-Xa activiteit en klinische uitkomsten niet hebben kunnen aantonen (Bergqvist, 1986; Koller, 1986; Rabbat, 2005; Hammerstingl, 2005; Schmid, 2009; Douketis, 2008; Tincani, 2006; Mahe, 2007; Alhenc-Gelas, 1994).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het goed informeren van patiënten die antitrombotica gebruiken is belangrijk. Zie voor de belangrijkste aandachtspunten de module 'Communicatie met patiënten'.

Samenvattend zijn op grond van de bestaande literatuur hooguit onderstaande overwegingen te formuleren:

1. Standaard therapeutische doses enoxaparine zijn geassocieerd met hogere anti-Xa activiteit en/of meer bloedingen bij een $eGFR < 60\text{ml/min/1.73m}^2$.
Bronnen: Lim, 2006; Nutescu, 2009; De Carolis, 2012; Hoffman, 2012
2. Het is mogelijk dat een reductie van de therapeutische dosis enoxaparine bij een $eGFR < 60\text{ml/min/1.73m}^2$ geassocieerd is met een reductie in bloedingen, maar mogelijk ook met meer trombo-embolische events.
Bronnen: Kruse, 2004; Montalescot, 2004; Lim, 2006; Hoffman, 2012; Pellizari, 2018
3. Standaard therapeutische doses tinzaparine zijn mogelijk niet geassocieerd met hogere anti-Xa activiteit en/of meer bloedingen bij een $eGFR < 60\text{ml/min/1.73m}^2$ en evenmin bij een $eGFR < 30\text{ml/min/1.73m}^2$.
Bronnen: Lim, 2006; George Philips, 2006; Siguret, 2011; Park, 2016; Olie, 2017
4. Er is onvoldoende bewijs dat nadroparine in standaard therapeutische doses geassocieerd is met hogere anti-Xa activiteit en/of meer bloedingen bij een $eGFR < 60\text{ml/min/1.73m}^2$.
Bronnen: Hoffman, 2012; Russcher, 2013
5. Het is mogelijk dat een reductie van de therapeutische dosis nadroparine bij een $eGFR < 60\text{ml/min/1.73m}^2$ geassocieerd is met anti-Xa activiteit binnen de range.
Bronnen: Russcher, 2013; van Ojik, 2016
6. Er is onvoldoende bewijs dat een reductie van de therapeutische dosis nadroparine bij een $eGFR < 60\text{ml/min/1.73m}^2$ geassocieerd is met minder bloedingen en/of recidief VTE.
Bronnen: Hoffman, 2012; Russcher, 2013; van Ojik, 2016
7. Er is onvoldoende bewijs dat anti-Xa activiteit buiten de target range in het algemeen is geassocieerd met het optreden van recidief VTE en/of ernstige bloedingen.
Bronnen: Rabbat, 2005; Hammerstingl, 2005; Schmid, 2009; Douketis, 2008; Tincani, 2006; Mahe, 2007

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op grond van de eerdergenoemde overwegingen en de farmacokinetische eigenschappen van enoxaparine en nadroparine, is het aannemelijk dat een dosisreductie bij een eGFR < 60ml/min/1.73m² noodzakelijk is.

Voor tinzaparine acht de werkgroep het op basis van de beschikbare studies en farmacokinetische eigenschappen voldoende aannemelijk dat er geen dosisreductie noodzakelijk is bij een eGFR < 60ml/min/1.73m². Dit is een aanpassing ten opzichte van de aanbevelingen in de eerdere Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NfN) richtlijn 'Antistolling met LMWH bij nierinsufficiëntie' (2012) en de NIV richtlijn 'antitrombotisch beleid' (2016). Tevens is met deze aanpassing de discrepantie met het advies in het farmacotheapeutisch kompas, zijnde geen dosisreductie, komen te vervallen.

Voor dalteparine zou op basis van de farmacokinetiek en de beperkte beschikbare data wellicht hetzelfde kunnen gelden als voor tinzaparine, echter alleen op basis van de eerder besproken relevante studies (Shprecher, 2005; Park, 2016), acht de werkgroep dit thans onvoldoende onderbouwd.

Of de eveneens aanbevolen monitoring met anti-Xa activiteit leidt tot betere klinische uitkomsten bij patiënten met nierinsufficiëntie, is op basis van de huidige literatuur niet vast te stellen. Echter, ondanks beperkte en soms tegenstrijdige bewijsvoering, is het meten van anti-Xa activiteit op dit moment de enige beschikbare methode om de activiteit van LMWHs te monitoren. Er is op grond van de huidige literatuur onvoldoende onderbouwing voor het hanteren van verschillende anti-Xa streefwaarden bij de verschillende typen LMWH, hoewel dit wel door sommige studies wordt gesuggereerd.

Dit heeft geleid tot onderstaande aanbevelingen, conform de eerdere NfN en NIV richtlijn uit 2012 respectievelijk 2016, met uniforme anti-Xa streefwaarden voor de verschillende typen LMWH, zijnde:

Piekwaarden van anti-Xa circa 4-uur (3 tot 5 uur) na subcutane injectie. De target range (U/ml) hangt af van de frequentie waarmee de LMWH wordt gedoseerd, eenmaal of tweemaal per dag. In het algemeen geldt: voor eenmaal daagse dosering 1.0 tot 2.0 U/ml en bij tweemaal daagse dosering: 0.6 tot 1.0 U/ml. Deze streefwaarden zijn echter nooit prospectief onderzocht (Lim, 2010).

De werkgroep wil hierbij tevens het advies geven om op basis van de gemeten anti-Xa activiteit niet hoger te doseren dan de volledige dosis op basis van het lichaamsgewicht. Dit omdat uit diverse studies blijkt dat ook bij een substantieel deel van de patiënten die een volledige dosis krijgt, sub-therapeutische anti-Xa waarden worden gemeten (van Ojik, 2016; Olie, 2017) en het theoretische risico bij nierinsufficiëntie vooral overdosering door verminderde renale klaring betreft.

Hoewel het geen uitgangsvraag van de huidige richtlijn betrof, heeft de werkgroep ook aandacht besteed aan de bewijsvoering ten aanzien van een eventuele voorkeur voor ongefractioneerde heparine ten opzichte van LMWH bij patiënten met een eGFR < 30ml/min/1.73m². Er bestond met betrekking tot dit onderwerp een discrepantie tussen de NIV richtlijn antitrombotisch beleid (2016) en de NfN richtlijn Antistolling met LMWH bij nierinsufficiëntie (2012).

Inmiddels zijn er meer aanwijzingen dat LMWH even veilig en mogelijk veiliger is dan ongefractioneerde heparine bij een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, met de kanttekening dat dit wederom voornamelijk gebaseerd is op observationele studies bij patiënten met uiteenlopende indicaties voor het gebruik van LMWH. Derhalve komt de werkgroep tot de onderstaande overweging:

Bij een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ is er geen duidelijk voordeel en mogelijk zelfs een nadeel van ongefractioneerde heparine ten opzichte van LMWH met betrekking tot voorkomen van recidief VTE en/of ernstige bloedingen.

Bronnen: Thorevska, 2004; Hoffman, 2012; Trujillo, 2013; Sharif, Askari 2014; Li, 2015; Park, 2016.

In de praktijk kan overwogen worden om ongefractioneerde heparine met name te verkiezen boven LMWH bij een $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ indien een patiënt instabiel is, mogelijk een spoedingreep zal moeten ondergaan of een bijkomstig verhoogd risico op ernstige bloedingen heeft, bijvoorbeeld een trombopenie of gebruik van dubbele trombocytenaggregatie remming. Dit vanwege het feit dat ongefractioneerde heparine ten opzichte van LMWH makkelijker en sneller te antagoneren is (middels aanpassing van de pomp en/of toediening van protamine).

Onderbouwing

Achtergrond

Laagmoleculair gewichtsheparines (LMWHs) worden grotendeels renaal geklaard. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en een indicatie voor langdurige behandeling met een therapeutische dosering LMWH is het thans onvoldoende duidelijk wat de juiste dosis moet zijn om zowel recidief trombose als bloedingen te voorkomen. In de praktijk wordt een vaste dosisreductie gehanteerd afhankelijk van de ernst van de nierschade, eventueel gecombineerd met meting van serum anti-Xa activiteit. Het is onvoldoende duidelijk of deze vaste dosisreductie voor alle typen LMWH juist is. Daarnaast is onvoldoende duidelijk of hoge anti-Xa activiteit (vermoedelijke overdosering) bij elk type LMWH en bij elk stadium chronische nierschade geassocieerd is met bloedingen. Dit geldt ook voor de vraag of lage anti-Xa activiteit (vermoedelijke onderdosering) geassocieerd is met recidief trombose bij elk stadium chronische nierschade.

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	Er zijn geen studies beschikbaar die een aangepaste dosering LMWH vergelijken met standaard dosering LMWH bij patiënten met nierfunctiestoornissen ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) met diep veneuze trombose en/of longembolie.

Samenvatting literatuur

De literatuur search heeft geen gerandomiseerde trials gevonden die een aangepaste dosering LMWH vergelijken met standaard dosering LMWH bij patiënten met nierfunctiestoornissen ($\text{klaring} < 60 \text{ ml/min}$) met diep veneuze trombose en/of longembolie.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van antistollingstherapie met een aangepaste dosering LMWH in vergelijking met een gebruikelijke dosering LMWH op het risico voor een recidief VTE of een majeure bloeding bij patiënten met nierfunctiestoornissen?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van antistollingstherapie met een aangepaste dosering LMWH gebaseerd op metingen van anti-Xa activiteit in vergelijking met een vaststaande dosering LMWH op het risico voor een recidief VTE of een majeure bloeding bij patiënten met nierfunctiestoornissen?

P: patiënten met nierfunctiestoornissen (geschatte glomerulaire filtratie snelheid (eGFR) < 60ml/min/1.73m²) met diep veneuze trombose en/of longembolie. Patiënten met nierfunctie vervangende therapie worden uitgesloten;

I: aangepaste dosering laagmoleculair gewicht heparine (LMWH). Studies met ongefractioneerde heparine worden niet meegenomen;

I: dosering laagmoleculair gewicht heparine (LMWH) aangepast op basis van gemeten anti-Xa activiteit;

C: vaststaande dosering LMWH

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het risico op recidief VTE, het risico op majeure bloeding, het gecombineerde risico op recidief VTE of majeure bloeding en mortaliteit belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is op 15 maart 2019 met relevante zoektermen gezocht naar Systematische reviews, RCT's en observationeel onderzoek verschenen vanaf 1946. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 463 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerd onderzoek of een systematische review met een met gedetailleerde/gedocumenteerde zoekstrategie, risk of bias en studieselectie in het Engels of Nederlands, of observationeel onderzoek die aan de PICO voldoen. De literatuurselectie is samen met de module 'Behandeling patiënten met nierfunctiestoornis en risico op VTE met LMWH' gedaan. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 18 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 18 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 0 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Er zijn geen studies opgenomen in de literatuuranalyse. Eventuele observationele studies die voor deze patiëntengroep zijn gevonden worden meegenomen in de overwegingen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 15-04-2021

Beoordeeld op geldigheid : 24-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bergqvist D, Burmark US, Frise11 J, Hallbook T, Lindblad B, Risberg B, Tomgren S, Wallin G (1986). Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low dose heparin twice daily. A prospective double-blind multi-centre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 73:204.
- DeCarolus DD; Joey G. Thorson; Megan A. Clairmont; Amy M. Leuthner, Thomas S. Rector, Gerhard J. Johnson (2012). Enoxaparin Outcomes in Patients With Moderate Renal Impairment. *Arch Intern Med.* 172(22):1713-1718.
- Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, Albert M, Granton J, Hébert P, Pagliarello G, Marshall J, Fowler R, Freitag A, Rabbat C, Anderson D, Zytaruk N, Heels-Ansdell D, Crowther M; Canadian Critical Care Trials Group (2008). Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med.* 168(16):1805-12. doi: 10.1001/archinte.168.16.1805.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM (2012). Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 141(2 Suppl):e24S-e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
- George-Phillips KL, Bungard TJ (2006). Use of low-molecular-weight heparin to bridge therapy in obese patients and in patients with renal dysfunction. *Pharmacotherapy.* 26(10):1479-90.
- Hammerstingl C, Omran H, Tripp C, Poetzsch B (2009). How useful is determination of anti-factor Xa activity to guide bridging therapy with enoxaparin? A pilot study. *Thromb Haemost.* 101(2):325-32.
- Hoffmann P, Keller F. European Journal of Clinical Pharmacology (2012). Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: A meta-analysis. 68(5):757-65.
- Koller M, Schoch U, Buchmann P, Largiadbr F, von Felten A, Frick PG (1986). Low molecular weight heparin (MI-2165) as thromboprophylaxis in elective visceral surgery. A randomized double-blind study versus unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 56243.
- Kruse MW, Lee JJ (2004). Retrospective evaluation of a pharmacokinetic program for adjusting enoxaparin in renal impairment. *Am Heart J.* 148(4):582-9.
- Li G, Cook DJ, Levine MA, Guyatt G, Crowther M, Heels-Ansdell D, Holbrook A, Lamontagne F, Walter SD, Ferguson ND, Finfer S, Arabi YM, Bellomo R, Cooper DJ, Thabane L; PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (2015). Competing Risk Analysis for Evaluation of Dalteparin Versus Unfractionated Heparin for Venous Thromboembolism in Medical-Surgical Critically Ill Patients. *Medicine (Baltimore).* 94(36):e1479.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA (2006). Meta-analysis: Low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Annals of Internal Medicine.* 144(9):673-84.
- Lim, W. (2010). Using low molecular weight heparin in special patient populations. *Journal of thrombosis and thrombolysis,* 29(2), 233-240.
- Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D; Innohep® in Renal Insufficiency Study Steering Committee, Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D, Clonier F, Janas M, Stinson J, Townshend G, Maddalena M (2011). Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: the Innohep® in Renal Insufficiency Study (IRIS). *Thromb Res.* 128(1):27-34. doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.002.
- Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M (1989). The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparine low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost.* 24;62(3):940-4.
- Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, Bal Dit-Sollier C, Lacut K, Heilmann JJ, Mottier D, Bergmann JF (2007). Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost.* 97(4):581-6.
- Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R, Choussat R, Beygui F, Gallois V, Thomas D (2004). Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation.* 110(4):392-8.
- Nagge J, Crowther M, Hirsh J (2002). Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Archives of Internal Medicine.* 162(22):2605-9.

- Nieuwenhuis H. K., Albada J., Banga J. D., & Sixma J. J. (1991). Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood*. 78 (9):2237-2343.
- Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE (2009). Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: Available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Annals of Pharmacotherapy*. 43(6):1064-83.
- Van Ojik AL., Hemmelder M., Hoogendoorn M., Folkeringa R., Smit R., Derijks H. J., van Marum RJ, Hofma SH, Van Roon E. N. (2016). Anti-Xa activity of therapeutic nadroparin in patients with renal impairment treated according to the Dutch Federation of Nephrology guideline: Comparison with standard dosing in patients with normal renal function. *Pharmaceutisch Weekblad*, 151(46), 19-22.
- Olie RH, Meertens NEL, Henskens YMC, Ten Cate H (2017). Empirically Reduced Dosages of Tinzaparin in Patients with Moderate-to-Severe Renal Insufficiency Lead to Inadequate Anti-Xa Levels. *Nephron*. 137(2):113-123. doi: 10.1159/000477474.
- Park D, Southern W, Calvo M, Kushnir M, Solorzano C, Sinnet M, Billett HH (2016). Treatment with Dalteparin is Associated with a Lower Risk of Bleeding Compared to Treatment with Unfractionated Heparin in Patients with Renal Insufficiency. *J Gen Intern Med*. 31(2):182-187. doi: 10.1007/s11606-015-3466-4.
- Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V (2002). Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf*. 25(10):725-33.
- Pellizzari L, Facchinetti R, Corrà L, Sepe A, Fantin F, Fontana G, et al (2018). Can we reliably predict the level of anticoagulation after enoxaparin injection in elderly patients with renal failure? *Aging Clin Exp Res*. 2018 Jun;30(6):605-608. doi: 10.1007/s40520-017-0822-8.
- Schmid P, Brodmann D, Odermatt Y, Fischer AG, Wuillemin WA (2009). Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. *J Thromb Haemost*. 7(10):1629-32. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03556.x.
- Shprecher AR1, Cheng-Lai A, Madsen EM, Cohen HW, Sinnett MJ, Wong ST, Billett HH (2005). Peak antifactor xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy*. 25(6):817-22.
- Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E, Leizorovicz A (2011). No accumulation of the peak anti-factor Xa activity of tinzaparin in elderly patients with moderate-to-severe renal impairment: the IRIS substudy. *J Thromb Haemost*. 9(10):1966-72. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04458.x.
- Siguret V, Pautas E, Février M, Wipff C, Durand-Gasselin B, Laurent M, Andreux JP, d'Urso M, Gaussem P (2000). Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost*. 84(5):800-4.
- Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, Schiopescu I, Salloum A, Muralidharan V, Manthous CA (2004). Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin versus enoxaparin. *Chest*. 25(3):856-63.
- Trujillo-Santos J, MD, PhD, Sebastian Schellong, MD, PhD, Conxita Falga, MD, PhD, Vanessa Zorrilla, MD, PhD, Pedro Gallego, MD, PhD, Manuel Barrón, MD, Manuel Monreal, MD, PhD, and the RIETE Investigators (2013). Low-molecular-weight or Unfractionated Heparin in Venous Thromboembolism: The Influence of Renal Function. *The American Journal of Medicine*. 126, 425-434.
- Rabbat CG, Cook DJ, Crowther MA, McDonald E, Clarke F, Meade MO, Lee KA, Cook RJ (2005). Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency. *J Crit Care*. 20(4):357-63.
- Russcher M, Josephus Jitta N, Kraaijenhagen RJ, Fijnheer R, Pasker-de Jong PC, Gaillard CA (2013). Preemptive dosage reduction of nadroparin in patients with renal failure: a retrospective case series. *Clin Kidney J*. 6(5):473-7. doi: 10.1093/ckj/sft083.
- Sharif-Askari FS, Sulaiman SAS, Sharif-Askari NS, Hussain AAS, Railey MJ (2014). Adverse outcomes of anticoagulant use among hospitalized patients with chronic kidney disease: A comparison of the rates of major bleeding events between unfractionated heparin and enoxaparin. *PLoS ONE*. 9(9).
- Tincani E1, Mannucci C, Casolari B, Turrini F, Crowther MA, Prisco D, Cenci AM, Bondi M (2006). Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study. *Haematologica*. 91(7):976-9.

Antifosfolipiden syndroom (APS) en antistolling

Uitgangsvraag

Welk anticoagulans (Vitamine K-antagonisten of direct werkende orale anticoagulantia) heeft de voorkeur bij patiënten met veneuze trombose bij het antifosfolipiden syndroom?

Aanbeveling

Behandel de patiënten met een dubbel of drievoudig positief APS met een veneuze trombo-embolie en indicatie voor antistolling met een VKA (streef INR 2 tot 3).

Bespreek de optie van overzetten van DOAC naar VKA met patiënten met een veneuze trombo-embolie bij wie APS wordt vastgesteld.

Vanwege het gebrek aan bewijs kan er geen voorkeur uitgesproken worden voor DOACs of VKA bij patiënten met een enkelvoudig positief APS en een veneuze trombo-embolie.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Ten aanzien van de bepaling van de voorkeur voor type anticoagulans (DOAC versus VKA) bij patiënten met APS en trombose werden drie RCT's geïnccludeerd. RCTs starten op een hoog niveau van bewijskracht. De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten (veneuze trombose; arteriële trombose; myocardinfarct; ischemische beroerte) varieerde van laag tot redelijk omdat één of twee niveaus werd afgewaardeerd voor imprecisie. Er was sprake van een laag aantal events en bij de uitkomstmaten veneuze trombose en myocardinfarct bevatte het 95% betrouwbaarheidsinterval zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie (breed betrouwbaarheidsinterval). De overall bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten was laag.

De bewijskracht voor de belangrijke uitkomstmaten (majeure bloeding; klinisch relevante bloeding; mineure bloeding) was laag. Wederom werd afgewaardeerd voor imprecisie: het aantal events was laag en het 95% betrouwbaarheidsinterval bevatte zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie (breed betrouwbaarheidsinterval).

Het diagnostisch proces voor APS is weergegeven in de studie van Limper (2019).

Verschillen in studiepopulatie

De drie geïnccludeerde RCT's verschillen in studiepopulatie. De RCT van Cohen (2016) includeerde APS-patiënten met enkel veneuze trombose, Ordi-Ros (2019) includeerde APS patiënten met veneuze of arteriële trombose. Bij Pengo (2018) was onderdeel van de inclusiecriteria de diagnose APS en veneuze, arteriële of PA bewezen micro-trombose.

Post-hoc analyses van Goldhaber (2016)

Goldhaber (2016) voerde post-hoc subgroep analyses uit met gepoolde data van de RE-COVER (II) trials en

met data van de RE-MEDY trial, naar de effectiviteit van dabigatran etexilaat (DE) versus warfarine bij patiënten (≥ 18 jaar) met symptomatische proximale diepe veneuze trombose of longembolieën. In deze trials was het testen op APS niet verplicht, maar indien dergelijke testen werden uitgevoerd, werd dit vastgelegd. APS was gedefinieerd als tenminste één positieve test voor lupus anticoagulans en/of voor anticardiolipine antilichamen gecombineerd met symptomatisch, objectief vastgestelde veneuze trombo-embolieën. Het aandeel van patiënten met vastgestelde APS in de RE-COVER (II) en RE-MEDY trials was 2.2%. In totaal waren er 151 patiënten met vastgestelde APS, waarvan 71 patiënten tweemaal daags 150 mg dabigatran ontvingen en 80 patiënten warfarine (INR-range 2.0 tot 3.0). Patiënten werden 6 tot 36 maanden gevolgd. Een beperking van deze post-hoc subgroep analyse was dat de diagnose van APS niet werd gesteld volgens de internationale criteria (deze criteria veronderstellen onder meer twee testen met een tijdsinterval van tenminste 12 weken). Daarnaast werden niet alle patiënten getest op APS, waardoor de resultaten van de analyses niet het ware aantal patiënten met deze aandoening reflecteert.

Majeure bloeding werd gerapporteerd voor 1/70 (1,4%) APS-patiënten die dabigatran ontvingen in vergelijking met 2/77 (2,6%) patiënten die warfarine ontvingen (HR 0,46 (0,04 tot 5,43). De samengestelde uitkomstmaat majeure bloeding/klinisch relevante bloeding werd gerapporteerd voor 6/70 (8,6%) APS-patiënten die dabigatran ontvingen in vergelijking met 14/77 (18,2%) patiënten die warfarine ontvingen (HR 0,53 (0,20 tot 1,41).

Met de beperkte literatuur die er is lijkt het toch aannemelijk dat bij patiënten met APS en een trombose die daarmee een indicatie voor antistolling hebben, behandeling met Vitamine K-antagonisten een lagere kans op (recidief) arteriële trombotische complicaties geeft met een vergelijkbaar veneus trombose risico en een vergelijkbaar of lager bloedingsrisico in vergelijking met behandeling met een DOAC.

In alle 3 de studies moesten patiënten aan de internationale criteria voor APS voldoen, waarbij in de studie van Pengo (2018) alleen drievoudig positieve APS-patiënten met een trombose werden geïnccludeerd. Voor deze groep lijkt het gunstige effect van VKA het meest waarschijnlijk, maar in de studie van Ordi-Ros (2019) werden ook patiënten met een enkele positieve APS-diagnostische test geïnccludeerd en was het effect vergelijkbaar. Er was geen duidelijk, aantoonbaar verschil in bloedingsrisico tussen de behandeling met VKA of DOAC en als er al een verschil was, kwam dit ten gunste van de behandeling met VKA.

Er is een kennislacune in hoeverre het gunstig effect van VKA ten opzichte van DOAC geldt voor alle patiënten met APS en een trombose of alleen voor bepaalde APS patiënten, drievoudig positieve patiënten versus niet-drievoudig positieve patiënten of APS patiënten met een veneuze trombose of arteriële trombose. Er is geen literatuur over de behandeling met obstetrisch APS-syndroom en antistolling tijdens de zwangerschap of daarna.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor een patiënt is een behandeling met VKA meer belastend dan behandeling met DOACs, door de frequente controles van de INR. Gezien de behandeling met VKA resulteert in een lagere kans op (recidief) arteriële trombotische complicaties geeft, is de werkgroep van mening dat dit de frequente controles van INR rechtvaardigt.

Het is belangrijk om de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt te bespreken. Handreikingen hiervoor zijn te vinden in de module over communicatie met de patiënt (<https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten>)

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Behandeling met VKA is al meer dan 75 jaar zorg die in Nederland door trombosediensten geleverd wordt. Nadeel is de frequente controle van de INR die noodzakelijk is. Zorg voor patiënten met DOAC wordt geleverd door medisch specialisten of huisartsen en is onderdeel van de routine. Er zijn geen belemmeringen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

APS-patiënten met een trombose en indicatie voor antistolling hebben een lager risico op (recidief) arteriële trombotische complicaties bij behandeling met VKA ten opzichte van behandeling met een DOAC. De meest overtuigende studie is gedaan bij patiënten die drievoudig positief waren. Maar de grootte van het effect is ook aanwezig bij andere patiënten die volgens de internationale criteria APS hebben. Ten aanzien van bloedingen is er geen groot verschil tussen VKA en DOAC en als er al een verschil is, is dit ten gunste van de behandeling met VKA.

Onderbouwing

Achtergrond

Het antifosfolipiden syndroom (APS) is gedefinieerd als het optreden van een veneuze of arteriële trombose en/of zwangerschap gerelateerde morbiditeit (> 3 onverklaarde opeenvolgende spontane abortus < 10 weken of ernstige (pre-)eclampsie < 34e week zwangerschap) in combinatie met bij herhaling aangetoonde aanwezigheid van antifosfolipiden antilichamen en/of een lupus anticoagulans. Een uitgebreide definitie is weergegeven in de studie van Limper (2019).

In deze module gaan we in op de vraag welke vorm van antistolling bij voorkeur gebruikt dient te worden bij patiënten met een veneuze trombose en de aanwezigheid van antifosfolipiden antistoffen en/of een lupus anticoagulans, zowel bij de initiële diagnose van een trombose als ter preventie van recidief trombose. APS wordt beschouwd als een primaire auto-immuun ziekte, maar kan ook secundair voorkomen bij bijvoorbeeld systemische lupus erythematoses (SLE) (30 tot 40% van de patiënten met SLE heeft APS) of ziektes als reumatoïde artritis, systemische sclerose en dermatomyositis. Bij APS is de kans op recidief trombose verhoogd, waardoor patiënten vaak langdurig met antistolling worden behandeld.

Conclusies / Summary of Findings

Laag GRADE	Het gebruik van DOACs lijkt niet te resulteren in een hoger risico op veneuze trombose in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. <i>Bronnen: (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018)</i>

Redelijk GRADE	Het gebruik van DOACs resulteert waarschijnlijk in een hoger risico op arteriële trombose in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. <i>Bronnen: (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018)</i>
Laag GRADE	Het gebruik van DOACs zou kunnen resulteren in een hoger risico op myocardinfarct in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. <i>Bronnen: (Pengo, 2018)</i>
Redelijk GRADE	Het gebruik van DOACs resulteert waarschijnlijk in een hoger risico op ischemisch beroerte in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. <i>Bronnen: (Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018)</i>
Laag GRADE	Het gebruik van DOACs lijkt het risico op majeure bloedingen niet of nauwelijks te verhogen in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. <i>Bronnen: (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018)</i>
Laag GRADE	Het gebruik van DOACs zou kunnen resulteren in een hoger risico op klinisch relevante bloeding in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. <i>Bronnen: (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019)</i>
Laag GRADE	Het gebruik van DOACs lijkt het risico op mineure bloedingen niet of nauwelijks te verhogen in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. <i>Bronnen: (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Cohen (2016) (RAPS study) voerde een open label trial uit (randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority clinical trial) in het Verenigd Koninkrijk om de behandeling met rivaroxaban te vergelijken met warfarine bij trombotische APS-patiënten (≥ 18 jaar). Alle geïnccludeerde patiënten voldeden aan de internationale consensus criteria voor APS. Verdere inclusiecriteria voor deze studie waren het doorgemaakt hebben van tenminste één veneuze trombo-embolie bij geen of subtherapeutisch gebruik van anticoagulantia en het gebruik van warfarine (standaard-intensiteit target INR 2 tot 5; range 2.0 tot 3,0) voor tenminste 3 maanden sinds de laatste veneuze trombo-embolie. Exclusiecriteria waren een arteriële trombo-embolie in de voorgeschiedenis ten gevolge van APS of terugkerende veneuze trombo-embolieën bij het gebruik van warfarine bij een therapeutische International Normalized Ratio (INR) van 2.0 tot 3.0. Patiënten in de

interventiegroep (n=57) werden overgezet op rivaroxaban en ontvingen 20 mg orale rivaroxaban eenmaal daags gedurende 180 dagen. Patiënten in de controlegroep (n=59) bleven warfarine gebruiken met standaard intensiteit (target INR 2,5; range 2.0 tot 3.0). In de interventiegroep was de dosis rivaroxaban eenmaal daags 15 mg in plaats van 20 mg bij patiënten met een creatineklaring van 30 tot 49 mL/min. SLE was een stratificatie-variabele in deze studie: in zowel de interventie- als de controlegroep was bij 19% van de patiënten sprake van SLE met APS. Patiënten werden gedurende 210 dagen gevolgd.

Ordi-Ros (2019) voerde een open label trial uit (open-label, fase 3, randomized non-inferiority trial) in 6 Spaanse universiteitsziekenhuizen waarin de behandeling met rivaroxaban werd vergeleken met VKA bij APS-patiënten met een arteriële - of veneuze trombose. Deelnemende patiënten moesten voldoen aan de internationale consensus criteria van APS en tussen de 18 en 75 jaar oud zijn. Er moest sprake zijn van twee positieve metingen op de aPL test (met een tijdsinterval van tenminste 3 maanden) en objectief vastgestelde arteriële of veneuze trombose. Patiënten in de interventiegroep (n=95) ontvingen 20 mg rivaroxaban eenmaal daags (of 15 mg eenmaal daags bij patiënten met een creatineklaring van 30 tot 49 mL/min/1.73m²), patiënten in de controlegroep bleven aangepaste doses VKA ontvangen (target INR, 2.0 tot 3.0, of 3.1 tot 4.0 voor degenen met een voorgeschiedenis van herhaalde trombose). Gestratificeerd werd op de aanwezigheid van SLE. Van secundaire APS (APS bij SLE) was sprake bij 31/95 (32.6%) patiënten in de interventiegroep en bij 27/95 (28.4%) van de patiënten in de controlegroep. De follow-up van patiënten bedroeg 36 maanden. Bij ongeveer 60% van de patiënten in beide groepen was sprake van een drievoudig positieve APS (lupus anticoagulans, anticardiolipine en beta 2 microglobuline alle positief).

Pengo (2018) (TRAPS study) voerde een open label trial uit (randomized open-label multicenter non-inferiority study) in 14 centra in Italië waarbij de effectiviteit en veiligheid van rivaroxaban met warfarine werd vergeleken in hoog-risico patiënten met APS en trombose. Patiënten tussen de 18 en 75 jaar met een bevestigde diagnose van APS en positief getest voor alle drie de aPL testen ('triple positivity'), kwamen voor inclusie in aanmerking. Daarnaast moest er sprake zijn van een voorgeschiedenis van trombose (objectief bewezen arteriële, veneuze en/of PA bewezen microtrombose). Patiënten in de interventiegroep (n=59) ontvingen eenmaal daags 20 mg rivaroxaban, in het geval van een creatineklaring tussen 30-50 mL/min werd 15 mg rivaroxaban eenmaal daags voorgeschreven. Patiënten in de controlegroep (n=61) ontvingen warfarine, waarbij de doses aangepast werden om de INR binnen een range van 2.0 tot 3.0 te houden (target INR 2.5). De gemiddelde follow-up duur was 611 dagen voor het intention-to-treat cohort. De studie werd echter voortijdig stopgezet vanwege een overmaat aan trombo-embolische gebeurtenissen in de interventiegroep. Er was sprake van vier ischemische beroertes (4/59, 7%) en drie myocardinfarcten (3/59, 5%) in de interventiegroep, terwijl deze in de controlegroep niet voorkwamen.

Resultaten

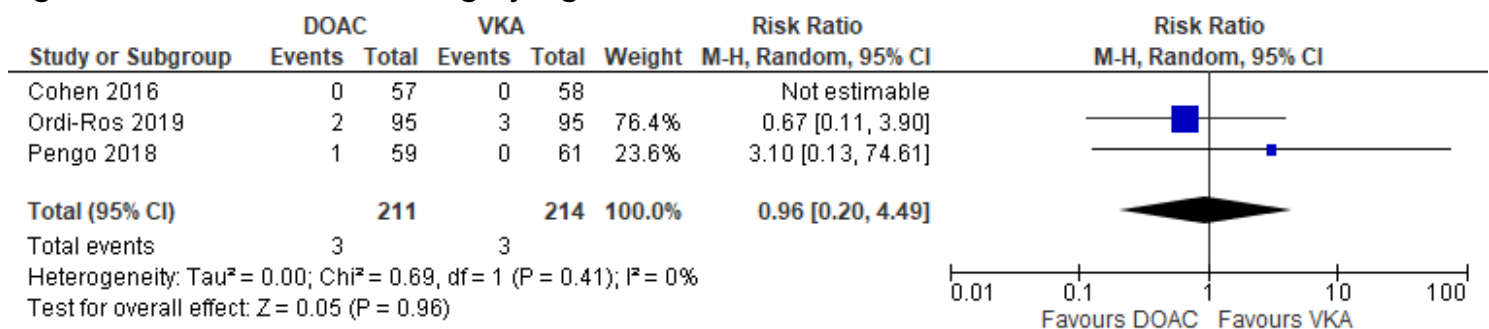
Cohen (2016), Ordi-Ros (2019) en Pengo (2018) analyseerden en rapporteerden hun resultaten op verschillende wijze. Allen gingen uit van een non-inferiority design. Cohen (2016) gebruikte een gemodificeerde intention-to-treat (ITT) analyse om alle gerandomiseerde patiënten met beschikbare data in alle analyses op te nemen. Pengo rapporteerde (2018) zowel de resultaten van een 'as treated' analyse en een ITT-analyse. Ordi-Ros (2019) voerde voor een aantal uitkomstmaten eveneens beide analyses uit, maar voor de uitkomstmaat bloedingen werd de 'as treated safety population' gebruikt. Deze populatie werd door

Ordi-Ros gedefinieerd als de populatie, die bestond uit alle patiënten die tenminste 1 dosis van studiemedicatie ontvingen. Door de studies werden hazard ratio's en/of risk ratio's gerapporteerd. Cohen (2016) rapporteerde als effectgrootte 'treatment effect' (BI 95%), welke verder niet werd gedefinieerd.

Veneuze trombose

Drie RCTs (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018) vergeleken de behandeling met rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten op de uitkomstmaat veneuze trombose. Cohen rapporteerde diepe veneuze trombose en longembolie als separate uitkomstmaten, Ordi-Ros en Pengo rapporteerden veneuze trombo-embolieën in zijn totaliteit. Veneuze trombo-embolieën werden gevonden in 3/211 (1,4%) APS-patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 3/214 (1,4%) APS patiënten die VKA ontvingen (RR 0,96 (95% BI 0,20 tot 4,49)) (Figuur 1).

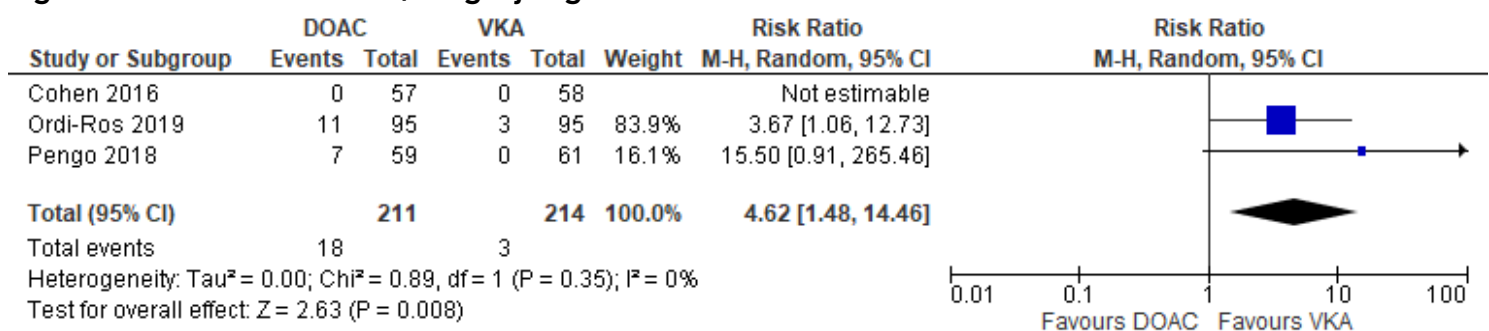
Figuur 1 Veneuze trombose, vergelijking DOAC versus VKA



Arteriële trombose

De uitkomstmaat arteriële trombose werd gerapporteerd door drie RCT's (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018), welke de behandeling vergeleken met rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten. Arteriële trombo-embolieën werden gevonden in 18/211 (8,5%) APS-patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 3/214 (1,4%) APS patiënten die VKA ontvingen (RR 4,62 (95% BI 1,48 tot 14,46)) (Figuur 2).

Figuur 2 Arteriële trombose, vergelijking DOAC versus VKA



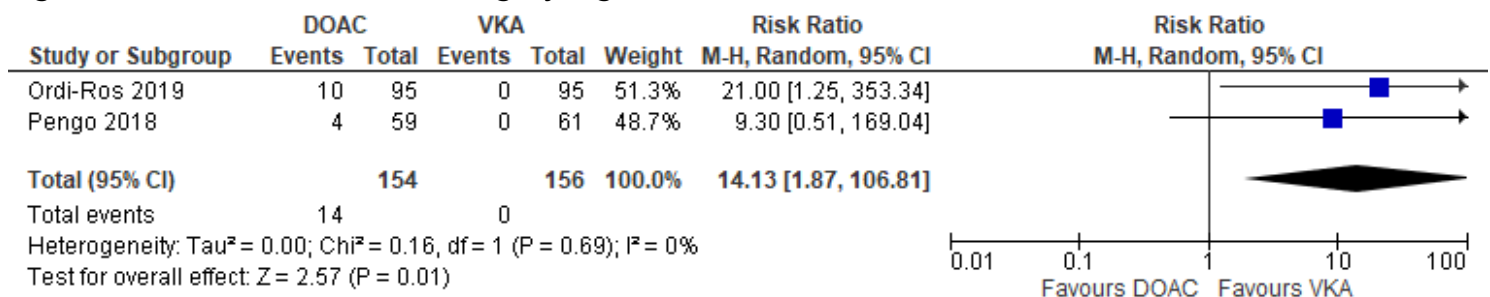
Myocardinfarct

Eén RCT (Pengo, 2018) vergeleek de behandeling met rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten op de uitkomstmaat myocardinfarct. Myocardinfarct werd gerapporteerd voor 3/59 (5,1%) APS patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 0/61 (0%) APS patiënten die VKA ontvingen (RR 7,23 (95% BI: 0,38 tot 137,08)).

Ischemische beroerte

De uitkomstmaat ischemische beroerte werd gerapporteerd door twee RCT's (Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018), die de behandeling vergeleken met rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten. Ischemische beroerte werd gevonden in 14/154 (9,1%) APS-patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 0/156 (0%) patiënten die VKA ontvingen (RR 14,13 (95% BI: 1,87 tot 106,81)) (Figuur 3).

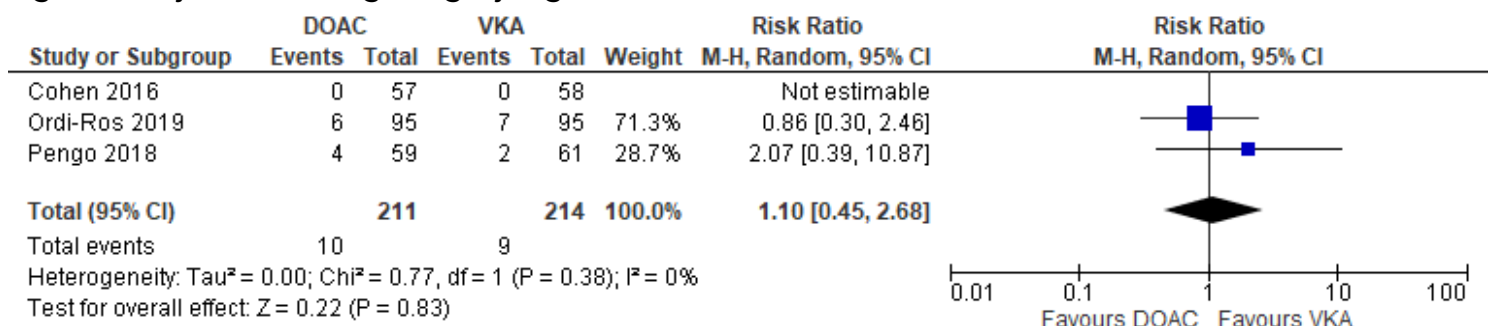
Figuur 3 Ischemische beroerte, vergelijking DOAC versus VKA



Majeure bleeding

Drie RCTs (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo 2018) vergeleken de behandeling bestaande uit rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten op de uitkomstmaat majeure bloeding. Majeure bloeding werd gerapporteerd voor 10/211 (4,7%) APS-patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 9/214 (4,2%) patiënten die VKA ontvingen (RR 1,10 (95% BI 0,45 tot 2,68)) (Figuur 4).

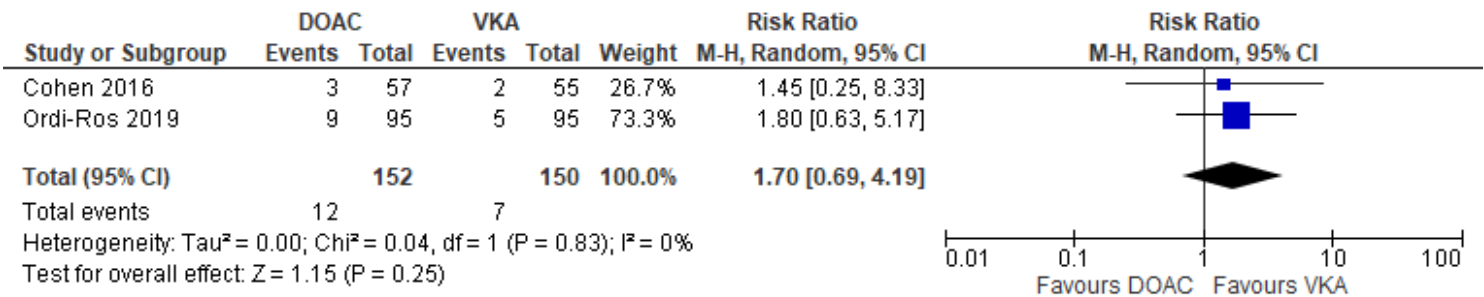
Figuur 4 Majeure bloeding, vergelijking DOAC versus VKA



Klinisch relevante bloeding

De uitkomstmaat klinisch relevante bloeding werd gerapporteerd door twee RCT's (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019), die de behandeling vergeleken met rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten. Een klinische relevante bloeding werd gevonden bij 12/152 (7,9%) patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 7/150 (4,7%) patiënten die VKA ontvingen (RR 1.70 (95% CI 0,69 tot 4,19)) (Figuur 5).

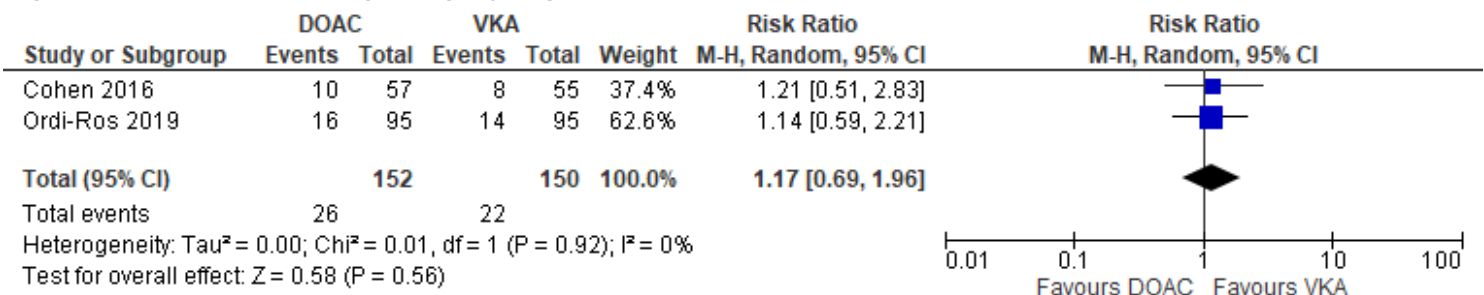
Figuur 5 Klinisch relevante bloeding, vergelijking DOAC versus VKA



Mineure bloeding

Twee RCT's (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019) vergeleken de behandeling bestaande uit rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten op de uitkomstmaat mineure bloeding. Een mineure bloeding werd gerapporteerd voor 26/152 (17,1%) APS-patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 22/150 (14,7%) APS patiënten die VKA ontvingen (RR 1.17 (95% BI 0.69, 1.96)) (Figuur 6).

Figuur 6 Mineure bloeding, vergelijking DOAC versus VKA



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor RCTs start op hoog.

- De bewijskracht voor de uitkomstmaat veneuze trombose is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE laag gezien de aanwezigheid van imprecisie (-2) (het aantal events was laag: 3/211 in de interventiegroep en 3/214 in de controlegroep. Het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie).
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat arteriële trombose is met één niveau verlaagd naar GRADE redelijk gezien de aanwezigheid van imprecisie (-1) (het aantal events was laag: 18/211 in de interventiegroep en 3/214 in de controlegroep).
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat myocardiinfarct is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE laag gezien de aanwezigheid van imprecisie (-2) (één RCT en het aantal events was laag: 3/59 in de interventiegroep en 0/61 in de controlegroep. Het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie).
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat ischemische beroerte is met één niveau verlaagd naar een GRADE redelijk gezien de aanwezigheid van imprecisie (-1) (het aantal events was laag: 14/154 in de interventiegroep en 0/156 in de controlegroep).
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat majeure bloeding is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE laag gezien de aanwezigheid van imprecisie (-2) (het aantal events was laag: 10/211 in de interventie groep en 9/214 in de controlegroep. Het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de bovenste als

onderste grens van klinische relevantie).

- De bewijskracht voor de uitkomstmaat klinisch relevante bloeding is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE laag gezien de aanwezigheid van imprecisie (-2) (het aantal events was laag: 12/152 in de interventie groep en 7/150 in de controlegroep. Het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie).
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat mineure bloeding is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE laag gezien de aanwezigheid van imprecisie (-2) (het aantal events was laag: 26/152 in de interventie groep en 22/150 in de controlegroep. Het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraagvraag:

Welk anticoagulans (Vitamine K-antagonisten of direct werkende orale anticoagulantia) heeft de grootste effectiviteit en laagste kans op complicaties bij patiënten met veneuze trombose bij het antifosfolipiden syndroom?

P: patiënten met trombose en antifosfolipiden antilichamen en/of een lupus anticoagulans;

I: direct werkende orale anticoagulantia (DOAC);

C: Vitamine K-antagonisten (VKA);

O: recidief trombose (arterieel en veneus), cardiovasculaire events, bloedingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte recidief trombose (arterieel en veneus), myocardinfarct, ischemische beroerte voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en majeure bloeding, klinisch relevante bloeding en mineure bloeding voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

De werkgroep definieerde een relatief risico $\leq 0,8$ als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor alle uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

De databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) zijn doorzocht met relevante zoektermen van 2010 tot 1 mei 2020. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 413 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) de studiepopulatie bestaat uit patiënten met APS en/of lupus anticoagulans en 2) de studie vergelijkt DOAC met een VKA. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 9 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 6 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 3 studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Drie RCTs zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Cohen 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 24-11-2021

Beoordeeld op geldigheid : 15-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Cohen H, Doré CJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*. 2015;24(10):1087-1094. doi:10.1177/0961203315581207.

Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med*. 2016;21(6):506-514. doi:10.1177/1358863X16668588.

Limper, M., De Leeuw, K., Lely, A. T., Westerink, J., Teng, Y. K. O., Eikenboom, J.,... & Kruijthof, N. D. (2019). Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper. *Neth J Med*, 77(3), 98-108.

Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med*. 2019;171(10):685-694. doi:10.7326/M19-0291.

Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban versus warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365-1371. doi:10.1182/blood-2018-04-848333.

Follow-up VTE

Uitgangsvraag

Hoe dienen patiënten met een VTE opgevolgd te worden?

Aanbeveling

Standaardiseer de follow-up van veneuze trombo-embolie om een goed en volledig beeld te krijgen van de aanwezigheid van de in deze module beschreven relevante complicaties van veneuze trombo-embolie die de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden: Posttrombotisch syndroom (PTS, na DVT), CTEPH/CTEPD zonder PH (na longembolie) en psychosociale complicaties.

- Een goede timing hiervoor is rond het drie maanden follow-up moment.
- Geef ten minste aandacht aan functionele beperkingen, benauwdheid en psychosociale impact, en - bij patiënten met een diep veneuze trombose – het post trombotisch syndroom.
- Maak hiervoor bij voorkeur gebruik van PROMS en de Villalta score: daarmee worden deze symptomen reproduceerbaar en zo objectief mogelijk vastgelegd, en kan beloop ervan door de tijd en de effecten van behandeling goed worden gemonitord.

Patiënten met PTS

Behandel patiënten met aangetoonde PTS initieel met compressietherapie en bewegingstherapie.

Patiënten die aanhoudend benauwd zijn of inspanningsbeperking hebben

Voer aanvullende diagnostiek uit om chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie/ziekte (CTEPH/CTEPD zonder PH) uit te sluiten en volg hierbij de volgende stappen, namelijk:

1. Verricht eerst een ECG en (NT-pro) BNP-bloedtest (en indien afwijkend, een echocardiografie) of primair een echocardiografie;
2. Indien er geen aanwijzingen zijn voor pulmonale hypertensie en er geen evidente andere verklaring is voor de klachten: voer een cardiopulmonale inspanningstest (CPET) uit.
3. Indien er aanwijzingen zijn voor CTEPH/CTEPD zonder PH bij echocardiografie of CPET of anderszins: beeldvorming van de pulmonale vaatboom/perfusie is geïndiceerd:

- Verwijs patiënten met CTEPH/CTEPD zonder PH door naar een expertisecentrum.
- Indien er geen sprake is van CTEPH/CTEPD zonder PH: overweeg om cardiopulmonale revalidatie in te zetten.

Patiënten met een vastgestelde relevante angststoornis of depressie

- Zet een adequate behandeling in, bij voorkeur via de eerste lijn.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor deze module is er gekeken naar de impact van verschillende lange termijn complicaties van veneuze trombo-embolie (VTE) op kwaliteit van leven. De gegevens hierover zijn verzameld in observationeel onderzoek, voornamelijk uitgevoerd in Nederland, Canada en Scandinavië. Uit de narratieve review van in totaal tien studies (uit een selectie van de 106 studies uit de ICHOM-analyse (Gwodz, 2022), see Evidence Tables, Table ICHOM-studies that reported on the outcome quality of life) die keken naar chronische aandoeningen die kunnen ontstaan na een VTE, bleek dat het merendeel van deze aandoeningen consistent geassocieerd is met mindere kwaliteit van leven. De studies gaven niet genoeg informatie om te toetsen of dit verschil ook klinisch relevant is (Tabel 5).

In de uiteindelijke aanbeveling worden de gegevens uit de literatuuranalyse in een context geplaatst die aansluit op de dagelijkse praktijk. Het is ondoenlijk om voor alle mogelijke aanhoudende symptomen een aparte PICO te schrijven en tot een evidence based advies te komen over de te volgen strategie. Daarom is gekozen gebruik te maken van (inter)nationale consensus en recente internationale richtlijnen over het te voeren beleid (Delcroix, 2021; Humbert, 2022; Klok, 2022; Konstantinides, 2022).

Algemene opmerking over subgroepen

Deze module is geschreven zonder rekening te houden met specifieke subgroepen, zoals de oudere en/of kwetsbare patiënt of de patiënt met levensbeperkende comorbiditeit. Bewijs voor de beste aanpak in deze en andere subgroepen ontbreekt. Derhalve moeten de omstandigheden van de individuele patiënt en de proportionaliteit van het inzetten van aanvullend onderzoek of behandelingen altijd worden meegewogen.

Post trombotisch syndroom (PTS)

Ongeveer 10 tot 50% van de patiënten die een DVT heeft doorgemaakt zal een PTS ontwikkelen (ten Cate-Hoek, 2018). Hierbij is de incidentie één jaar na DVT ongeveer 10% en dit neemt toe tot 50% in de periode van vijf tot acht jaar na DVT. De incidentie van ernstige PTS (veneus ulcus) is 1-2%. Het klinisch beeld van PTS is variabel. Patiënten kunnen pijn, een zwaar gevoel, zwelling, kramp, paresthesiën en of jeuk ervaren. De symptomen kunnen continu of intermitterend zijn en verbeteren in rust en bij omhoog leggen van het been. Ook kan er sprake zijn van veneuze claudicatio. De patiënt ervaart dit typisch bij sneller lopen, traplopen of bergop lopen. De diagnose PTS wordt gesteld met behulp van de Villalta score, die tenminste zes maanden na de oorspronkelijke diagnose vijf punten of meer moet zijn. Een deel van de score betreft zelf-gerapporteerde symptomen. Het is aan te bevelen in ieder geval na een periode van drie maanden de Villalta-score samen met patiënt te berekenen. De initiële behandeling van PTS bestaat uit compressietherapie en bewegingsadviezen. Zie verder ook de richtlijn van de European Society for Vascular Surgery (ESVS). Patiënten met een hoge ziektelast die veel beperkingen ervaren kunnen worden verwezen naar een expertisecentrum.

CTEPD/CTEPH en aanhoudende klachten van benauwdheid

Voor CTEPH/CTEPD zonder pulmonale hypertensie (PH) kon de prevalentie niet uit de besproken studies gehaald worden, maar een recente publicatie heeft aangetoond dat de prevalentie van CTEPH 2-3% is, net als dat van CTEPD zonder PH (Held, 2023; Luijten, 2023). CTEPH en CTEPD zonder PH worden gedefinieerd als de aanwezigheid van reststolsels in de pulmonaal arteriën ondanks ten minste drie maanden antistolling (met morfologie van een chronisch stolsel, zoals een zogenaamd webje) met perfusie defecten en pulmonale hypertensie (CTEPH), ofwel gepaard gaande met symptomen van benauwdheid of inspanningsbeperking én

meetbare fysiologische afwijkingen zoals dode-ruimte ventilatie of pulmonale hypertensie bij inspanning (CTEPD zonder PH) (Humbert, 2022). Het is aangetoond dat een vroege diagnose van CTEPH (binnen maanden na de longembolie) resulteert in snellere behandeling en een betere overleving (Klok, 2017). Het blijkt echter dat door gebrek aan gestandaardiseerde follow-up van patiënten met een longembolie en een gebrek aan gedetailleerde kennis van dit ziektebeeld bij behandelaren de diagnostische vertraging in Nederland gemiddeld twee jaar is (Ende-verhaar, 2018). Verschillende studies laten zien dat het implementeren van een algoritme gericht op CTEPH inderdaad resulteert in een duidelijke verkorting van de diagnostische vertraging (Boon, 2021; Valerio, 2022). Zo'n algoritme begint met het op een gestandaardiseerde manier vaststellen van aanhoudende klachten, bijvoorbeeld met een PROM (Konstantinides, 2020, Klok, 2022). Een goed voorbeeld daarvan is de modified Medical Research Council Dyspnoe vragenlijst (mMRC). Patiënten met klachten verdienen aanvullend onderzoek. Het onderzoek van keuze bij verdenking op pulmonale hypertensie is een echocardiografie. Het is gebleken dat een normale ECG en (NT-pro) BNP-bloedtest de aanwezigheid van pulmonale hypertensie zeer onwaarschijnlijk maakt (Boon, 2021; Humbert, 2022). Met deze tussenstap kan het aantal verwijzingen voor een echocardiografie beperkt worden. Bij aanhoudende benauwdheid maar geen pulmonale hypertensie is een CPET de diagnostische test van keus. Hiermee kan onderscheid gemaakt worden tussen verschillende oorzaken van benauwdheid, en tevens aanwijzingen voor CTEPD zonder PH worden gevonden, bijvoorbeeld als er sprake is van dode ruimte ventilatie. Zowel patiënten met echografische verdenking op pulmonale hypertensie als verdenking op CTEPD zonder PH op basis van de CPET hebben een indicatie voor nieuwe beeldvorming van de pulmonaal vaten en perfusie (Humbert, 2022; Konstantinides, 2020). Dat kan met een CT-scan of nucleaire scan. Indien op basis van deze beeldvorming de verdenking op CTEPH of CTEPD zonder PH blijft bestaan, horen patiënten doorverwezen te worden naar een CTEPH-expertisecentrum. Adequate behandeling resulteert gemiddeld in een sterke verbetering van de kwaliteit van leven.

Patiënten met aanhoudende benauwdheid en/of inspanningsbeperking waarbij CTEPH/CTEPD zonder PH is uitgesloten, hebben baat bij hart/long revalidatie (Boon/Janssen, 2021; Klok, 2022 and Jervan, 2023): de ervaringen beperkingen in het dagelijks leven nemen gemiddeld af en de kwaliteit van leven neemt toe.

Psychosociale complicaties

Erickson (2019) en Keller (2019) definieerden psychosociale complicaties als angst en depressie, en concluderen dat deze toestand kan leiden tot een relevante daling van de kwaliteit van leven. Ook voor angst en depressie bestaan bruikbare en gevalideerde PROMs. Een voorbeeld hiervan is de Vierdimensionale Klachtenlijst (4DKL). De 4DKL is een vragenlijst bestaande uit 50 items, gericht op psychosociale klachten. De lijst is ontwikkeld in de huisartsenpraktijk en maakt onderscheid tussen specifieke 'distress'-klachten, depressie, angst, en somatisatie. Deze vier symptoomdimensies vormen tevens de vier verschillende categorieën. De antwoordmogelijkheden van de lijst zijn ordinaal opgebouwd en hoe hoger een patiënt scoort op de vragenlijst, des te meer psychosociale klachten ondervindt hij in zijn dagelijkse handelingen. Met de 4DKL kunnen problemen in de genoemde dimensies worden opgespoord en het geeft handvatten voor de noodzaak tot nadere diagnostiek. Een alternatieve PROM is de "Hospital Anxiety and Depression Scale" HADS. De HADS meet kernklachten van angst en depressie zonder daarbij lichamelijke klachten te betrekken. Het is een korte vragenlijst, die gemakkelijk te gebruiken is. De schaal gaat in op gevoelens in de afgelopen vier weken en bestaat uit een angstschaal en een depressieschaal met beide zeven items. Hoe hoger een patiënt scoort op deze vragenlijst des te meer klachten hij/zij ervaart.

Internationale consensus

De 2019 ESC/ERS longembolie richtlijn suggereert gebruik te maken van PROMS om te bepalen bij welke patiënten aanvullend onderzoek naar CTEPH geïndiceerd is (Konstantinides, 2020). Het in 2022 gepubliceerde ESC/ERS consensus document over follow-up na acute longembolie is wat specifiek op dit onderwerp en adviseert naast een PROM voor dyspnoe ook een PROM voor het vaststellen van functionele beperkingen voor. Dit helpt bij het inschatten van de ernst van aanhoudende symptomen maar ook om de potentiële impact van een behandeling in te schatten. De Post-VTE Functionele Status (PVFS) schaal richt zich op relevante aspecten van het dagelijks leven in de eerste periode na een VTE-diagnose (Boon, 2020). Het is bedoeld om de zorgmedewerker en patiënt bewust te maken van goed of minder goed herstel van VTE en de gevolgen daarvan op het functioneren van de patiënt. Minder goed herstel kan wijzen op lange termijn complicaties die behandeling behoeven. De PVFS-schaal is ordinaal en heeft zes klassen die variëren van nul (geen symptomen) tot vijf (dood, D). De schaal bestrijkt het gehele spectrum aan functionele uitkomsten door zich te richten op zowel beperkingen in gebruikelijke taken/activiteiten in de thuissituatie, op het werk of de studie, als op veranderingen in levensstijl. De klassen van de PVFS-schaal zijn intuïtief en kunnen gemakkelijk worden beoordeeld en vervolgens worden geïnterpreteerd door artsen en patiënten.

Een internationale werkgroep van zorgmedewerkers en patiënten heeft zich gericht op het vaststellen van de kernuitkomsten van veneuze trombo-embolie die voor alle patiënten relevant zijn: ICHOM-VTE (Gwodz, 2022). Nadat de kernuitkomsten waren vastgesteld, werd er voor elke uitkomst een instrument bepaald, met als belangrijkste kenmerk dat deze zo mogelijk patiënt-gerapporteerd, gevalideerd, makkelijk (en gratis) in veel talen beschikbaar en toegankelijk is. In deze uitkomst set zitten PROMS voor kwaliteit van leven, pijn, benauwdheid, angst, depressie, functionele beperkingen, patiënttevredenheid en verandering van levensvisie. Om het aantal in te vullen vragen te beperken heeft de set enkele cascade opties ingebouwd.

De internationale vereniging voor trombose en hemostase (ISTH) heeft in recente publicaties de relevantie van het gebruik van PROMS bevestigd, en onderschrijft de relevantie van de ICHOM set (de Jong, 2023).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

In deze module staat de kwaliteit van leven van de patiënt centraal. De ICHOM-set die wordt besproken, is ontwikkeld met en voor patiënten. Hierbij was ook een Nederlandse patiëntpartner betrokken. In de follow-up is het voor patiënten belangrijk dat er goede informatie gegeven wordt over de aandoening en ook (de inhoud van) het nazorgtraject. Ook dient duidelijk te zijn wie het aanspreekpunt is bij eventuele vragen vanuit de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

Er is nauwelijks tot geen onderzoek voor handen naar de kosteneffectiviteit van (PROMS gestuurde) symptoomgerichte follow-up na VTE. Wel is er een Nederlandse analyse die aantoont dat eerdere diagnose van CTEPH na longembolie kosteneffectief is (Boon/ Van den Hout, 2021). Het is mogelijk dat gestandaardiseerde nazorg van veneuze trombo-embolie overdiagnostiek voorkomt, en leidt tot gerichte verwijzingen. Het gebruik van PROMS is kosteloos, al moet er wel worden geïnvesteerd in patiënten

motivatie/instructie en een (lieft digitale) manier om de PROMS-uitkomsten te verwerken en op te slaan. Een gestandaardiseerde en gestructureerde nazorg van VTE-patiënten is mogelijk doelmatig en voorkomt onnodige zorg (Ende-Verhaar, 2018).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het implementeren van PROMS kan lastig zijn. Niet alleen moeten de juiste PROMS worden gekozen, ook moeten er juiste instructie aan patiënten én zorgmedewerkers komen, en is een infrastructuur voor de invullen, opslaan en verwerken van de PROM-resultaten noodzakelijk. Het bespreken van PROM-uitslagen kost tijd, al kan het ook versnellend werken omdat een deel van de anamnese reeds ondervangen is. Er is een PROM-toolbox samengesteld door het Zorginstituut die houvast kan geven. De PROM-toolbox bestaat uit de PROM-wijzer en de PROM-cyclus. De PROM-wijzer gaat over de oriëntatie en voorbereiding op het gebruik van PROMs. De PROM-cyclus gaat over de selectie en toepassing van PROMs.

Rationale van de aanbeveling

Om richting te geven aan de optimale nazorg van patiënten met een VTE heeft de werkgroep vastgesteld welke complicaties de kwaliteit van leven na een VTE negatief beïnvloeden, namelijk PTS, CTEPH/CTEPD zonder PH en psychosociale complicaties. De werkgroep acht het van belang dat er in de nazorg voor de patiënten met een VTE aandacht wordt gegeven aan tenminste deze complicaties, bijvoorbeeld tijdens het drie maanden follow-up moment. Op basis van beschikbare literatuur en bestaande (recente) internationale richtlijnen zijn er aanbevelingen opgesteld hoe deze complicaties opgespoord kunnen worden en wat mogelijke vervolgstappen zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

In the follow-up of patients with venous thromboembolism (VTE), most attention is paid to prevent recurrent disease and bleeding, and there is an important focus on the decision to stop or continue anticoagulation after 3 months. Recurrent disease and bleeding are indeed associated with mortality and morbidity, and lead to a decrease in quality of life. However, other disease-related complications also have an impact on the patient's recovery and the possibility of resuming life after diagnosis. Up to half of patients with VTE appear to have residual symptoms that hinder functional recovery months after diagnosis and adequate anticoagulation treatment, having post-thrombotic syndrome or post-pulmonary embolism syndrome. Since from the patient's perspective, functional recovery is an important if not the most important outcome of treatment of VTE, the follow-up pathway should be designed to detect and treat all relevant complications. However, studies on optimal follow-up of VTE are limited, and randomized studies are completely lacking. For this reason, there is great variation in the design of follow-up pathways for VTE, both within and between primary and secondary care. Diagnostic pathways to detect complications are limited in their focus and insufficient. In order to provide direction for optimal follow-up of VTE, this module focus on which complications have been proven to have a negative impact on quality of life. For all these complications, a proposal is then made for the best way to detect them, based on available literature and existing international recommendations.

Conclusies / Summary of Findings

Post thrombotic syndrome (PTS)

No GRADE	PTS may result in a relevant decrease in quality of life as compared to VTE patients without PTS. <i>Sources: Kahn, 2008; Haig, 2016 and Ljungqvist, 2018</i>

Chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) without PH/chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

No GRADE	CTEPD without PH or CTEPH may result in a relevant decrease in quality of life as compared to VTE patients without CTEPD without PH or CTEPH. <i>Sources: Roman, 2013 and Taboada, 2014</i>

Residual complaints

No GRADE	Residual complaints may result in a relevant decrease in quality of life as compared to VTE patients without residual complaints. <i>Sources: Kahn, 2017; Keller, 2019; Tavoli, 2018 and Valerio, 2022</i>

Psychosocial unwellness

No GRADE	Psychosocial unwellness may result in a relevant decrease in quality of life as compared to VTE patients without psychosocial unwellness, but the evidence is uncertain. <i>Sources: Erickson, 2019 and Keller, 2019</i>

Samenvatting literatuur

The ICHOM-search query with accompanying PICO was drawn up more broadly than the PICO as defined by the working group. The 'ICHOM-PICO' included other outcomes in addition to the outcome quality of life. In total, 106 studies reported on the outcome quality of life (see Evidence Tables, Table ICHOM-studies that reported on the outcome quality of life). Since all those studies were considered to fit (at least part of) the PICO, and while there were no resources to systematically review all these studies in this guideline module, it was decided by the working group to select the studies that were deemed most relevant for this module.

In addition one study (i.e., the first study, published in 2008) that reported on quality of life in patients with PTS was not captured by the ICHOM search strategy (search date 2011-2021). Another large study published in 2022 that included a large number of patients with residual complaints after pulmonary embolism (also not captured by ICHOM as the search date of ICHOM was between 2011-2021) were included.

Please note that the methodology that is followed here is a narrative review which cannot be used in the systematic process of rating the quality of the best available evidence as proposed by the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation ([GRADE](#)) Working Group.

Results

A total of 185 studies were initially selected based on the ICHOM search query. Of these 185 studies, n=106

studies were included as they reported on the outcome quality of life. Of these, the working group selected eight studies that were deemed most relevant for this module (Erickson, 2019; Haig, 2016; Kahn, 2017; Keller, 2019; Ljungqvist, 2018; Roman, 2013; Tabaoda, 2014; Tavoly, 2018). In addition one study (i.e., the first study, published in 2008, (Kahn, 2008) that reported on quality of life in patients with PTS which was not captured by the ICHOM search strategy (search date 2011-2021) and another large study published in 2022 that included a large amount of patients with residual complaints after pulmonary embolism (also not captured by ICHOM as the search date of ICHOM was between 2011-2021, (Valerio, 2022) were included.

The study characteristics are summarized in Table 1 below. Main results are fully shown in the forest plots. Risk of bias assessments are fully shown in the risk of bias table.

Tabel 1: Studies included in narrative review

				Exposure category, VTE with or without:			
Study	Included in ICHOM	Study size, n	Condition	Psychosocial unwellness	Residual complaints	PTS	CTEPD without PH
Kahn, 2008	No	387	DVT			X	
Haig, 2016	Yes	209	DVT			X	
Ljungqvist, 2018	Yes	1040	VTE			x	
Kahn, 2017	Yes	100	PE		X		
Keller, 2019	Yes	101	PE		X		
Tavoly, 2018	Yes	203	PE		X		
Valerio, 2022	Yes	1017	PE		x		
Roman, 2013	Yes	156	VTE				X
Taboada, 2014	Yes	42	VTE				X
Erickson, 2019	Yes	907	VTE	X			
Keller, 2019	Yes	101	PE	X			

CTEPD: chronic thromboembolic pulmonary disease; DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; PH: pulmonary hypertension; PTS: postthrombotic syndrome; VTE: venous thromboembolism

Exposure category PTS

Definitions exposure category

Kahn (2008) and Haig (2016) defined PTS by using the Villalta scale (higher scores indicate more severe PTS). A Villalta score of <5 was considered to represent no PTS.

Ljungqvist (2018) defined PTS by modified Villalta score with a kappa of 0.88 with the original Villalta score. A modified Villalta score of <5 was considered to represent no PTS.

Definitions outcome

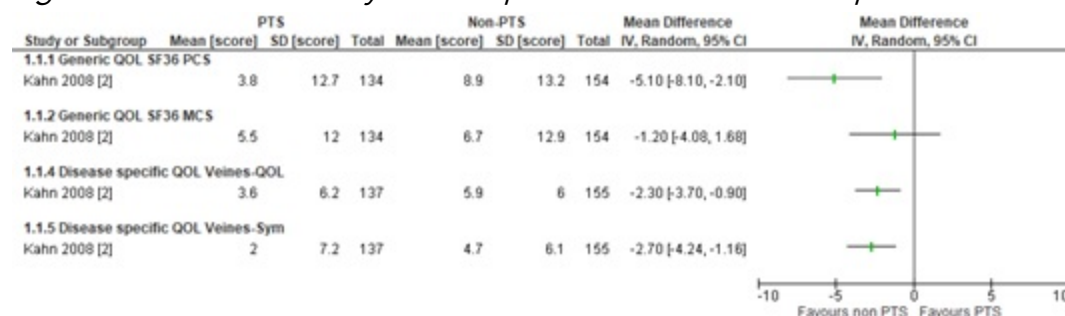
Kahn (2008) defined quality of life (QOL) by using the Short-Form Health Survey-36 (SF-36PCS/MCS) and the VEINESQOL/Sym. Clinical relevance was non-defined.

Haig (2016) defined QOL by using the EQ-5D and the VEINES-QOL/Sym questionnaire. A mean difference in EQ-5D of 0.08 or more was defined as a clinically relevant difference. A mean difference in VEINES-QOL/Sym of four points or more was defined as a clinically relevant difference.

Ljungqvist (2018) defined QOL by SF-36PCS/MCS and the VEINESQOL/Sym. Clinical relevance was non-defined.

Kahn (2008) prospectively measured change in QOL during the two years after a diagnosis of acute DVT at eight hospitals in Canada. Among the 387 patients recruited, the average age was 56 years. The cumulative incidence of PTS was 47% at two years of follow-up. Patients who developed PTS had lower QOL scores for all questionnaires that were used (Figure 1). Since authors did not define a clinical relevant difference, we used the default threshold (≥ 0.5 SD). By using this threshold, none of the differences reached clinical relevance. The risk of bias was considered as 'some concerns' as it was unclear if excluded participants biased the results and if there was loss to follow-up.

Figure 1. Scores for Quality of life in patients with and without post thrombotic syndrome (PTS, Kahn (2008))



'Mean' depicted in the forest plot='mean change'. PTS: post thrombotic syndrome

Haig (2016) included patients who participated in an open-label clinical trial that was designed to evaluate the efficacy and safety of catheter-directed thrombolysis. Patients were aged 18–75 years with acute DVT located higher than the proximal half of the femoral vein. QOL results of intervention and comparator group were pooled after which prognosis of QOL was compared in patients with PTS vs non-PTS at 5 years of follow-up. Of 209 enrolled patients, 176 patients were available for analysis (missing data 16%). The average age was 56 years. For analysis on PTS, data was available for 163 patients (missing data 8%). The cumulative incidence of PTS was 63% at 5 years of follow-up. Patients who developed PTS had lower QOL scores for all questionnaires that were used. Outcomes on EQ-5D were 0.71 in PTS vs 0.88 in non-PTS, for VEINES-QOL 47.3 in PTS vs 53.6 in no PTS, for VEINES-Sym 46.6 in PTS vs 54.4 in no PTS. All differences were clinically relevant according to definitions of the study. The risk of bias was considered as 'some concerns' as it was unclear if excluded participants and missing data could have biased the results.

Ljungqvist (2018) conducted a cohort study, including 1040 females with a first episode of VTE. Patients were recruited from the "Thrombo Embolism Hormonal Study" (TEHS), a Swedish nation-wide case-control study on risk factors for venous thromboembolism in females 18-64 years of age. Among the 1040 patients

recruited for follow-up, the average age was 49 years. The cumulative incidence of PTS was 20% after a median of six years of follow-up. Patients who developed PTS had lower QOL scores for all questionnaires that were used, *i.e.*:

- -8.6 for SF-36 pcs, $P < 0.001$
- -4.9 for SF-36 mcs, $P < 0.001$
- -8.4 for VEINES/QoL, $P < 0.001$
- -10.6 for VEINES/Sym, $P < 0.001$

Authors did not define a clinical relevant difference. The default threshold (≥ 0.5 SD) could not be used since SDs were not reported. The risk of bias was considered as 'some concerns' as it was unclear if non-participating patients for follow-up biased the results.

Exposure category Chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) without pulmonary hypertension (PH)/ Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH)

Definitions exposure category

Roman (2012) defined PH and CTEPH as outpatients aged ≥ 18 years old who had a clinical diagnosis of PH or CTEPH, without further clarification.

Tabaoda (2012) defined CTEPD as patients with CTEPD and a mean pulmonary artery pressure (PAP) < 25 mmHg at baseline that underwent pulmonary endarterectomy (PEA). Date of last venous thromboembolism (VTE) was collected from patient's notes. Time from last VTE to diagnosis was defined as time from last pulmonary embolism to diagnosis of CTED.

Definitions outcome

Roman (2012) defined health related quality of life (QOL) by using the Short-Form Health Survey-36 (SF-36PCS/MCS) and EQ-5D-5L questionnaire. Clinical relevance was non-defined.

Tabaoda (2012) defined health related QOL with the CAMPHOR-questionnaire (a measure of health-related QoL for patients with CTEPD without PH). Clinical relevance was non-defined.

Roman (2014) recruited consecutive patients diagnosed with PAH or CTEPH in a multi-center study. Recruitment and data collection for analysis were carried out by a pharmaceutical company (Pfizer). One hundred fifty-six patients completed the evaluation at the baseline visit and 135 (86.5%) completed the end of study visit after six months. Overall, 71% were females, with a mean age of 52 years. $N=139$ (89%) had PAH and $n=17$ (11%) had CTEPH. Seventy-six patients (49%) had idiopathic PAH (IPAH) and 23 (17%) had connective tissue disease-associated PAH (CTD-PAH). Twenty percent of patients were diagnosed in the 12 months prior to the start of the study and 80% were diagnosed earlier. Mean scores ($\pm$ SD) for the QoL outcomes are reported in Table 2.

Table 2. Mean scores (SD) for Quality of life in patients with IPAH, CTD-PAH and CTEPH (Roman, 2014)

	IPAH	CTD-PAH	CTEPH
SF-36 PCS	39 (9)	31 (8)	39 (9)
SF-36 MCS	47 (8)	48 (10)	47 (9)
EQ visual analogue scale	59 (21)	53 (17)	65 (17)

IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH); CTD-PAH: connective tissue disease-associated PAH; CTEPD: chronic thromboembolic pulmonary disease; PCS: physical component summary; PH: pulmonary hypertension; MCS: mental component summary

The health related QoL score were considered 'worse than those published for the normal population' but references or direct comparisons with the normal population were not provided. Since results were non-compared to a population without PH or CTEPH, we could not determine if findings were clinically relevant. The risk of bias was considered as 'concerns' as there were unclear definitions of the patient population, unclear definitions of exposure, and because recruitment and data collection for analysis were not carried out by the authors.

Tabaoda (2014) screened 1019 patients who underwent PEA at Papworth Hospital. Of those, 42 patients fulfilled the criteria of having CTED. In a before-after study patients were compared with themselves for the outcome health related QoL. Mean age of the patients was 49 years and 60% of the patients were females. 90% of the patients had a documented history of VTE, with a third of patients having more than one episode. All patients were symptomatic, the most frequent symptom was exertional breathlessness, and all presented with NYHA functional class II or III limitation.

An improvement in the total score (median [IQR]) and all three domains of the CAMPHOR- questionnaire was observed at 6 months and sustained at 1 year; the total score went from 40 (33) at baseline to 11 (30) at six months post-PEA ($P<0.001$) and 11 (37) at one year post PEA ($P<0.001$); symptoms went from 15 (13) to 4 (12) ($P<0.001$) and 5 (12) ($P<0.001$), respectively; activity went from 10 (9) to 5 (6) ($P=0.002$) and 4 (11) ($P<0.001$), respectively; and QoL went from 14 (14) to 2 (11) ($P=0.003$) and 1 (12) ($P=0.001$), respectively. Since results were shown without SDs, we could not use the default threshold (≥ 0.5 SD) to determine if findings were clinically relevant. The risk of bias was considered as 'no concerns'.

Exposure category Residual complaints

Definitions exposure category

Kahn (2017) defined residual complaints by maximal aerobic capacity defined by peak oxygen uptake (Vo_2) as a percentage of predicted maximal Vo_2 (Vo_2 peak) on cardiopulmonary exercise testing (CPET) at one year, with $< 80\%$ predicted Vo_2 peak considered abnormal. CPET was interpreted in real time by a respirologist at each center who was blinded to patient information.

Keller (2018) defined residual complaints by New York Heart Association (NYHA) classes I-IV at six months of follow-up.

Tavoly (2018) defined residual complaints by NYHA class >1 (=persistent dyspnea) after a median follow of 3.6 years.

Valerio (2022) defined residual complaints by post-PE impairment (PPEI). The diagnosis of PPEI required deterioration in severity, or persistence of the highest severity, of at ≥ 1 'a' (echocardiographic) and ≥ 1 'b' (clinical, functional, or laboratory) parameter/abnormality. Deterioration or persistence was determined by comparison with the previous visit. For trichotomized (three-level) 'a' or 'b' parameters, the highest severity category was the one defined as 'severe/high'; for dichotomized (two-level) parameters, it was the 'moderate or severe/high' category. Patients were considered to have reached the outcome 'PPEI' if they fulfilled the above criteria at the latest available follow-up visit (3, 12, or 24 months).

Definitions outcome

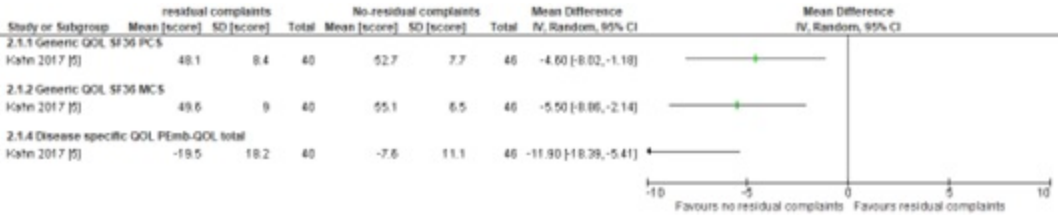
Kahn (2017) defined health related quality of life (QOL) by using the Short-Form Health Survey-36 (SF-36PCS/MCS). A difference of three points or more was defined as a clinically relevant difference.

Valerio (2022) defined health-related QoL using the EQ-5D-5L questionnaire and its corresponding visual analogue scale. Clinical relevance was non-defined.

Kahn (2017), Keller (2018), Tavoly (2017) and Valerio (2022) defined disease specific QOL by using the PEmb-QOL questionnaire. Clinical relevance was non-defined.

Kahn (2017) recruited out of n=984 patients with acute pulmonary embolism (PE), 100 patients at five hospitals. The average age was 50 years. At 1 year of follow-up, 40 of 86 patients (46%) had a percentage predicted Vo2 peak < 80% on CPET (i.e., residual complaints). Patients who had residual complaints had lower QOL for all questionnaires that were used. Differences for health related QOL were clinically relevant according to definitions of the study. Since authors could not define a clinical relevant difference for disease specific QOL, we used the default threshold (≥ 0.5 SD). By using this threshold, the difference for disease specific QOL was also clinically relevant, with some imprecision as confidence intervals were large. The risk of bias was considered as 'some concerns' as it was unclear if excluded participants biased the results.

Figure 2. Scores for Quality of life in patients with and without residual complaints (Kahn, 2017)



Keller (2018) recruited out of n=192 patients with acute PE, 101 patients at one outpatient clinic. The median age was 69 years. At six months of follow-up, (47%) had reported persisting dyspnea (NYHA class $\geq$ II; of those, 19 patients (40.4%) were in NYHA class III/IV. Increasing NYHA classes were related to all PEmb-QoL dimensions (see Table 3). authors did not define a clinical relevant difference for disease specific QOL. Since results were shown by regression techniques only (no SDs available) we could not use the default threshold (≥ 0.5 SD) to determine if findings were clinically relevant. The risk of bias was considered as 'some concerns' as it was unclear if excluded participants biased the results.

Table 3. Linear regression models for associations between PEmb-QoL dimensions and residual complaints categorized by NYHA classes at 6-months follow-up (Keller, 2018)

	Dyspnea categorized by NYHA-classes	
	β (95% CI)	P-value
Frequency of complaints (FO)	0.5 (0.4-1.1)	<0.001
Activities of daily living limitations (AD)	0.8 (0.6-1.1)	<0.001
Work related problems (WR)	1.2 (0.8-1.5)	<0.001
Social limitations (SL)	0.4 (0.3-0.6)	<0.001
Intensity of complaints (IO)	0.4 (0.3-0.5)	<0.001
Emotional complaints (EC)	0.2 (0.0-0.4)	0.037

CI: confidence interval; NYHA: New York Heart Association

Tavoly (2018) recruited consecutive patients diagnosed with PE in a single center study. After excluding 430 (51%) according to predefined exclusion criteria, 406 patients were found eligible and invited.

Of these, 203 patients completed the PEmb-QoL. After a median follow up of 3.6 (IQR 1.9–6.5) years, 96 (47%) patients reported dyspnea. The PEmb-QoL was higher (i.e., worse) in dyspneic patients (median score 12.5; IQR 9.9-15.0) compared to non-dyspneic patients (median score 8.0; IQR, 7.0-9.5), $P < 0.005$. Since results were shown without SDs, we could not use the default threshold (≥ 0.5 SD) to determine if findings were clinically relevant. The risk of bias was considered as 'some concerns' as it was unclear if excluded participants biased the results.

Valerio (2022) included 1098 patients with PE at 17 study sites. For 81 patients, no follow-up data could be obtained after discharge. In total 880 patients could be assessed for PPEI. The median age was 64 years. At two years of follow-up, 16% had reported PPEI.

Patients who developed PPEI had worse QOL scores for all questionnaires that were used at 2 years of follow-up (Table 4).

Table 4. Scores for Quality of life in patients reporting post pulmonary embolism impairment (PPEI) and patients not reporting PPEI (Tavoly, 2018)

	No PPEI	PPEI	P-value
EQ-5D-L	0.94	0.92	0.3
EQ visual analogue scale	80	70	0.02
PEmb-QoL	9.8%	23.3%	0.003

PPEI: post pulmonary embolism impairment; PEmb-QoL: Pulmonary Embolism Quality of Life Questionnaire

Since results were shown without SDs, we could not use the default threshold (≥ 0.5 SD) to determine if findings were clinically relevant. The risk of bias was considered as 'some concerns' as it was unclear if excluded participants biased the results.

Exposure category Psychosocial unwellness

Definitions exposure category

Erickson (2019) defined psychosocial unwellness as self-reported history of anxiety, or depression at time of enrollment.

Keller (2018) defined psychosocial unwellness as depression as confirmed diagnosis by a physician or administration of antidepressive drugs at 6 months of follow-up.

Definitions outcome

Erickson (2019) defined health related QoL by using the Short-Form Health Survey-12 PCS/MCS. In large national surveys of the entire U.S. population MCS scores have a mean of 50; thus, scores below 50 indicate worse health-related QoL than the typical U.S. person. Clinical relevance was non-defined.

Keller (2018) defined disease specific QOL by using the PEmb-QOL questionnaire. Clinical relevance was non-defined.

Erickson (2019) performed a cross-sectional survey in patients who self-reported VTE within the past two years before study enrollment. Patients diagnosed with cancer within the past two years were excluded. The study sample was recruited by a contract research agency (Hall & Partners, New York, New York, United States). Participants received an industry standard honorarium for their participation. A total of 971 patients accessed and completed the online survey. Data cleaning resulted in 64 patients being removed from the final data. The mean age of survey patients was 52 years, and most were female (57%). Self-reported VTE types were DVT (64%), PE alone (18%), or PE in combination with DVT (18%). The prevalence of anxiety was 27% and for depression 28%. The mean PCS and MCS scores were 41.7 and 46.7. Patients with a prior history of anxiety or depression were more likely to have below average QoL (anxiety 30% vs 16% and depression 33% vs 13% for PCS; anxiety 37% vs 13% and depression 41% vs 13% for MCS, all p-values <0.05). Since results on QoL were compared on an aggregate level (VTE vs the population), we could not determine if findings on anxiety/depression were clinically relevant. Risk of bias was considered as 'concerns' because of unclear definitions of patient population, self-reported definitions of exposure and because recruitment and data collection for analysis were not carried out by the authors.

Keller (2018) recruited out of n=192 patients with acute PE, 101 patients at one outpatient clinic. The median age was 69 years. At six months of follow-up, n=14 (16%) had reported depression. Depression was not consistently associated with QoL assessed by the PEmb-QoL dimensions (point estimate from odds ratios between 1.0 to 2.6), but confidence intervals were wide for which reason it could not be determined if the effects were or were not clinically relevant. The risk of bias was considered as 'some concerns' as it was unclear if excluded participants biased the results.

Level of evidence of the literature

Summary

From the narrative review of a total of ten studies (from a selection of 106 unselected studies from the ICHOM analysis; Gwodz, 2022) that looked at chronic conditions that can arise after a VTE, the majority of these conditions were associated with a negative quality of life. As shown in Table 5, the prevalence of the chronic conditions was high.

Table 5. Results of the ten studies included in the narrative review, selection of studies from the ICHOM-analysis (Gwodz, 2022)

Study	Prevalence exposure	Difference	Statistical significant	Clinically relevant
Kahn, 2008	47%	Yes	Yes	No
Haig, 2016	63%	Yes	Yes	Yes
Ljungqvist, 2018	20%	Yes	Yes	CND
Kahn, 2017	46%	Yes	Yes	Yes
Keller, 2019	47%	Yes	Yes	CND
Tavoly, 2018	47%	Yes	Yes	CND
Valerio, 2022	16%	Yes	Yes	CND
Roman, 2013	CND	Yes	CND	CND
Taboada, 2014	CND	Yes	Yes	CND
Erickson, 2019	27%	CND	CND	CND
Keller, 2019	16%	Imprecise	No	CND

CND: could not be determined

For CTEPD without PH/CTEPH, the prevalence could not be extracted from the studies discussed, but a recent publication has shown that the prevalence of CTEPH is 2-3% (Luijten, 2023). The results from the narrative review could not be assessed using the GRADE methodology, but were consistent and precise within the domains of GRADE (with the exception of the variable psychological unwell-being (Erickson, 2019; Keller, 2019), where numbers were small leading to imprecision), fit within the patient population as defined in the PICO and had the main methodological limitation that due to selection criteria it was not always clear how generalizable the study results are to the total population.

Zoeken en selecteren

A review of the literature was performed to answer the following question: Do long term complications of venous thromboembolism have an impact on quality of life?

P (Patients):	Patients aged ≥ 18 years with venous thrombo-embolism (DVT and/or PE)
I (Intervention):	Residual complaints (pain, dyspnea), psychosocial unwellness, post thrombotic syndrome (PTS), chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) without pulmonary hypertension (PH), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
C (Comparison):	The absence of residual complaints (pain, dyspnea), no psychosocial unwellness, PTS, CTEPD without PH, CTEPH
O (Outcome):	Quality of life (QOL)

Definitions of exposure

The working group defined the presence (or absence) of exposure by using the definitions that were used in the study.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered general quality of life and/or disease specific quality of life as crucial outcomes for decision making.

For general quality of life: Measured by SF-12 MCS/PCS, SF-36 MCS/PCS, EQ-5D (lower scores indicate poorer QOL for both questionnaires).

For disease specific quality of life: Measured by PEmb-QoL (higher scores indicate poorer QOL) and/or VEINES-QOL/Sym questionnaires (lower scores indicate poorer QOL) and/or CAMPHOR questionnaire (higher scores indicate poorer QOL).

The working group did not define a minimal clinically (patient) important difference for the outcomes. Therefore, definitions of studies were used. If studies did not define a clinically relevant finding default thresholds were used: 0.5SD for continuous outcomes and a 25% difference in relative risk ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$) for dichotomous outcomes.

ICHOM-VTE

The systematic search of ICHOM VTE has been adopted for this search query (search date 8 March 2011- 8 March 2021; see attachments). All MEDLINE articles have been fully screened by 2 independent members of the ICHOM-VTE taskforce (Gwodz, 2022). The first 20 of the 110 unique non-MEDLINE hits were also viewed. When no new results were found, according to ICHOM-methodology, the point of saturation was reached and no further searches were made. The ICHOM-VTE-project was supported from unrestricted grants from Bayer, Boston Scientific, The Dutch Thrombosis Association, Leiden University Medical Center, Leo Pharma, and King's College London. It was not reported whether and if so, how the sponsoring parties contributed – besides the financial support - to this project.

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-10-2025

Beoordeeld op geldigheid : 23-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Boon GJAM, Barco S, Bertoletti L, et al. Measuring functional limitations after venous thromboembolism: Optimization of the Post-VTE Functional Status (PVFS) Scale. *Thromb Res.* 2020;190:45-51. doi:10.1016/j.thromres.2020.03.020.

Boon GJAM, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax.* 2021;76(10):1002-1009. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216324.

Boon GJAM, Janssen SMJ, Barco S, et al. Efficacy and safety of a 12-week outpatient pulmonary rehabilitation program in Post-PE Syndrome. *Thromb Res.* 2021;206:66-75. doi:10.1016/j.thromres.2021.08.012.

Boon GJAM, van den Hout WB, Barco S, et al. A model for estimating the health economic impact of earlier diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00719-2020. Published 2021 Sep 6. doi:10.1183/23120541.00719-2020.

Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021;57(6):2002828. Published 2021 Jun 17. doi:10.1183/13993003.02828-2020.

- Ende-Verhaar YM, van den Hout WB, Bogaard HJ, et al. Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2018;16(11):2168-2174. doi:10.1111/jth.14266.
- Erickson RM, Feehan M, Munger MA, Tak C, Witt DM. Understanding Factors Associated with Quality of Life in Patients with Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2019;119(11):1869-1876. doi:10.1055/s-0039-1696717.
- Gwozdz AM, de Jong CMM, Fialho LS, et al. Development of an international standard set of outcome measures for patients with venous thromboembolism: an International Consortium for Health Outcomes Measurement consensus recommendation. *Lancet Haematol.* 2022;9(9):e698-e706. doi:10.1016/S2352-3026(22)00215-0.
- Haig Y, Enden T, Grøtta O, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(2):e64-e71. doi:10.1016/S2352-3026(15)00248-3.
- Held M, Pfeuffer-Jovic E, Wilkens H, et al. Frequency and characterization of CTEPH and CTEPD according to the mPAP threshold > 20 mm Hg: Retrospective analysis from data of a prospective PE aftercare program. *Respir Med.* 2023;210:107177. doi:10.1016/j.rmed.2023.107177.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [published correction appears in *Eur Heart J.* 2023 Apr 17;44(15):1312]. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
- Jervan Ø, Haukeland-Parker S, Gleditsch J, et al. The Effects of Exercise Training in Patients With Persistent Dyspnea Following Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2023;164(4):981-991. doi:10.1016/j.chest.2023.04.042.
- de Jong CMM, de Wit K, Black SA, et al. Use of patient-reported outcome measures in patients with venous thromboembolism: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. *J Thromb Haemost.* 2023;21(10):2953-2962. doi:10.1016/j.jtha.2023.06.023.
- Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1105-1112. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03002.x.
- Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, et al. Functional and Exercise Limitations After a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Prospective Cohort Study. *Chest.* 2017;151(5):1058-1068. doi:10.1016/j.chest.2016.11.030.
- Keller K, Tesche C, Gerhold-Ay A, et al. Quality of life and functional limitations after pulmonary embolism and its prognostic relevance. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1923-1934. doi:10.1111/jth.14589.
- Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2017;49(6):1700275. Published 2017 Jun 29. doi:10.1183/13993003.00275-2017.
- Klok FA, Ageno W, Ay C, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2022;43(3):183-189. doi:10.1093/eurheartj/ehab816.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Ljungqvist M, Holmström M, Kieler H, Lärfars G. Long-term quality of life and postthrombotic syndrome in women after an episode of venous thromboembolism. *Phlebology.* 2018;33(4):234-241. doi:10.1177/0268355517698620.
- Luijten D, Talerico R, Barco S, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2023;62(1):2300449. Published 2023 Jul 7. doi:10.1183/13993003.00449-2023.
- Roman A, Barbera JA, Castillo MJ, Muñoz R, Escribano P. Health-related quality of life in a national cohort of patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(5):181-188. doi:10.1016/j.arbres.2012.12.007.
- Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1635-1645. doi:10.1183/09031936.00050114.
- Tavoly M, Wik HS, Sirnes PA, et al. The impact of post-pulmonary embolism syndrome and its possible determinants. *Thromb Res.* 2018;171:84-91. doi:10.1016/j.thromres.2018.09.048.
- Ten Cate-Hoek AJ. Diagnosis and prevention of the post-thrombotic syndrome. *Ned Tijdschr Hematol.* 2018;15:319-25.
- Valerio L, Mavromanoli AC, Barco S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary

embolism: the FOCUS study. Eur Heart J. 2022;43(36):3387-3398. doi:10.1093/eurheartj/ehac206.

Kleppen en antistolling

De module is onderverdeeld in submodules, zie hieronder.

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. J Am Coll Cardiol 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. N Eng J Med . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. Circulation. 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. Austr N Z J Med. 1981;11:8-12.

- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1111-1119.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:411-419.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:265-277.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.
- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med.* 1966;274:388-393.
- Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke.* 1978;9:18-24.
- Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113:773-784.
- Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:931-936.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):747-51.
- Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol.* 1990;30: 87-89.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1982;51: 131-136.
- Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med.* 1987;83:746-756.
- Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:457S-482.
- Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology.* 2002;25:323-327.
- Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ.* 1964;1:209-212.
- Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011 Jan 25;123(3):299-308.
- Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med.* 1993;329: 524-529.
- Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988;1:1242-1245.
- Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistritto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve

implantation. Am J Cardiol. 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.

Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). Am Heart J. 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.

Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1489-1495.

Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2003;42:2042-2048.

Whitlock RP1, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.

Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. Circulation. 1978;57:1004-1007.

Behandeling van patiënten met mechanische hartklepprothesen

Uitgangsvraag

Wat is de optimale antitrombotische behandeling van patiënten met mechanische hartklepprothesen?

Aanbeveling

Geef aan alle patiënten met een mechanische hartklepprothese behandeling met vitamine K-antagonisten.

Houd bij patiënten met een moderne generatie hartklepprothese in de aortapositie, een normale grootte van het linker atrium en sinusritme een therapeutische INR range aan van 2,0 tot 3,0.

Houd bij patiënten met mechanische hartkleppen van een oudere generatie en alle mechanische hartkleppen in de mitralispositie een therapeutische INR range aan van 2,5 tot 3,5.

Houd bij patiënten met mechanische hartklepprothesen in combinatie met additionele risicofactoren, (boezemfibrilleren, een vergroot linker atrium, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, of een lage ejectiefraction) een therapeutische INR range aan van 2,5 tot 3,5; overweeg daarnaast gelijktijdige behandeling met acetylsalicylzuur (80 tot 100 mg).

Houd bij patiënten met mechanische hartklepprothesen zonder additionele risicofactoren maar bij wie eerder een systemische embolie is opgetreden en onder behandeling zijn met goed ingestelde vitamine K-antagonisten, een therapeutische INR range aan van 2,5 tot 3,5 en voeg tevens acetylsalicylzuur (80 tot 100 mg) toe aan de behandeling.

Overwegingen

Therapeutische ranges van INR

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

In de vorige CBO richtlijn uit 2008 werden naast de therapeutische ranges van de INR (2,5 tot 3,5 en 3,0 tot 4,0) streefgebieden weergegeven (2,0 tot 3,5 en 2,5 tot 4,0). Deze streefgebieden zijn door de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) ingevoerd om te vermijden dat de INR-waarde onder de therapeutische range zou komen te liggen. Zowel de therapeutische range als ook het streefgebied van de FNT weken daarmee af van internationale richtlijnen. Deze incongruentie is met de huidige richtlijn komen te vervallen.

Sinds het verschijnen van de ACCP 2012, zijn er geen nieuwe publicaties verschenen over de wijze en intensiteit van antistolling van patiënten met een mechanoprothese. De positie van de mechanoprothese (aorta- of mitralispositie) blijft onverminderd van belang waarbij bij patiënten met een mechanoprothese in

mitralispositie een hogere intensiteit wordt nagestreefd (voor mechanoprothese in aortapositie geldt een streef INR van 2,0 tot 3,0 en voor een mechanoprothese in mitraalkleppositie geldt een streef INR van 2,5 tot 3,5). Ook hierover zijn na het verschijnen van de ACCP-richtlijn 2012 geen nieuwe studies verschenen. Er zijn veel publicaties over de gewenste intensiteit van VKA bij patiënten met een mechanische hartklepprothese. Hoewel de uitkomsten van één retrospectieve patiënt-controle studie suggereert dat een hogere intensiteit van de antistolling gepaard gaat met minder trombo-embolie maar met meer bloedingen (Cannegieter, 1995), werd deze bevinding niet bevestigd in een prospectief gerandomiseerde studie waarin verschillende intensiteiten van antistolling werden vergeleken (Horstkotte, 1993). Een meta-analyse van alle studies met een totaal van 23.145 patiënten met een mechanische hartklep, welke voor een totaal van 108.792 patiëntjaren werden gevolgd, toonde een licht voordeel van behandeling met een hogere intensiteit van antistolling zonder een significant verhoogd bloedingsrisico, hoewel het effect vooral duidelijk was in de groep van patiënten met een mitralisklepprothese (Vink, 2003).

De positie van de hartklepprothese lijkt inderdaad van belang. Een mitralisklepprothese heeft een hoger risico op een trombo-embolische complicatie dan een aortaklepprothese (Salem, 2004). Patiënten met een prothese zowel in de aorta- als in de mitraliskleppositie hebben een nog hoger risico. Andere risicofactoren voor trombo-embolische complicaties bij mechanische hartklepprothesen zijn leeftijd, de aanwezigheid van boezemfibrilleren en een vergroot linker atrium (Salem, 2004). Het type klep geeft bij de huidige generatie hartkleppen geen verschil in risico. Een aantal studies toont dat toevoeging van acetylsalicylzuur (of andere trombocytenaggregatieremmers) aan de behandeling met VKA leidt tot een lagere incidentie van trombo-embolische complicaties, hoewel het bloedingsrisico toegenomen is (Cappelleri, 1995).

Hoewel definitieve data ontbreken zijn er aanwijzingen dat LMWH in therapeutische dosering effectief is bij de preventie van trombo-embolie bij patiënten met een mechanische hartklepprothese (Shapira, 2002). Dat is in het bijzonder van belang indien, bijvoorbeeld voor invasieve ingrepen, de therapie met VKA kortdurend moet worden onderbroken (Douketis, 2004).

Onderbouwing

Achtergrond

Het is duidelijk dat het achterwege laten van therapie met VKA bij patiënten met een mechanische hartklepprothese leidt tot een onacceptabel hoog risico op trombo-embolische complicaties (Salem, 2004). Bij het opstellen van richtlijnen voor optimale antitrombotische profylaxe moet rekening worden gehouden met het feit dat de meeste studies niet-gerandomiseerde en ongecontroleerde series betreffen, dan wel retrospectieve patiënt-controlestudies. Daarbij maakt het feit dat in vrijwel alle studies de patiënten voor een niet onaanzienlijk deel van de tijd niet in de juiste therapeutische range zijn, een goede interpretatie van de studieresultaten lastig. De intensiteit van antistolling bij het gebruik van orale antistolling is hierbij van belang en bij mechanische kleppen afhankelijk van positie (high flow versus low flow). Orale directe trombineremmers zijn inmiddels beperkt in studieverband gebruikt bij mechanische kleppen en de resultaten hiervan worden ook in deze update meegenomen.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Voor de evaluatie van de literatuur met betrekking tot de juiste antistolling voor patiënten met mechanische hartklepprotheses is gebruik gemaakt van de ACCP 2012, de Amerikaanse richtlijn voor "Valvular Heart Disease" van maart 2014, evenals de vigerende richtlijn vanuit de Europese vereniging van thoraxchirurgie (EACTS, 2008). Er is een aanvullende search gedaan (zie zoekverantwoording) naar studies (alle designs) over antitrombotisch beleid bij patiënten met kleppen (zowel mechanisch als biologisch). In totaal werden 524 referenties gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract werd geen van deze studies geselecteerd. De ontwikkeling van DOACs - directe trombineremmers en factor Xa-remmers - heeft geleid tot een structurele wijziging in de wijze van antistolling bij diverse aandoeningen. Het gebruik van deze middelen bij patiënten met mechanische kleppen wordt ook meegenomen in deze update. Hierover wordt thans geen uitspraken gedaan in ACCP of ESC, maar wel in de ACC guideline 2014 Valvular Heart Disease uit maart 2014 (Nishimura, 2014).

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duycckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.

- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. *Arch Intern Med.* 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Eng J Med* . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. *Circulation.* 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. *Austr N Z J Med.* 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1111-1119.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:411-419.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:265-277.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.
- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med.* 1966;274:388-393.
- Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke.* 1978;9:18-24.
- Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113:773-784.
- Louague YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:931-936.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):747-51.
- Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol.* 1990;30: 87-89.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1982;51: 131-136.
- Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological

study including the effects of anticoagulation. *Am J Med.* 1987;83:746-756.

Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:457S-482.

Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology.* 2002;25:323-327.

Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ.* 1964;1:209-212.

Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011 Jan 25;123(3):299-308.

Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med .* 1993;329: 524-529.

Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988;1:1242-1245.

Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.

Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.

Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489-1495.

Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2042-2048.

Whitlock RP1, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.

Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation.* 1978;57:1004-1007.

Nieuwe orale antistollingsmiddelen (DOACs) en kunstkleppen

Uitgangsvraag

Is er plaats voor DOACs voor de preventie van trombo-embolieën bij patiënten met een mechanische hartklepprothese?

Aanbeveling

Geef bij patiënten met een mechanische hartklepprothese geen DOACs.

Overwegingen

In de RE-ALIGN studie werd onderzocht of dabigatran effectief en veilig is bij patiënten met mechanische klepprothesen. Deze gerandomiseerde fase-II-studie includeerde 252 patiënten die gepland waren voor implantatie van een mechanische aorta- of mitraliskunstklep (Van de Werf, 2012). Bij normale nierfunctie was de dosering dabigatran 300 mg 2dd. De controle-arm bestond uit warfarine (n=84) met een streef INR van 2,5 tot 3,5. De gemiddelde duur van behandeling met studiemedicatie was vijf maanden. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een hoger aantal trombo-embolische complicaties en bloedingen in de dabigatran behandelde groep. In de dabigatran behandelde groep waren negen ischemische CVA's (5%), drie myocardinfarcten (2%) en vijf kleptromboses (3%). Patiënten die met warfarine werden behandeld hadden geen trombo-embolische complicaties. De incidentie van ernstige bloedingen was bij dabigatran 4% en bij warfarine 2%. Het totaal aantal bloedingen was significant hoger bij dabigatran (27 vs. 12%, $p=0,01$). De trombo-embolische complicaties en ernstige bloedingen bij dabigatran gebruik traden voornamelijk op bij recent geopereerde patiënten. Dabigatran is daarom niet geschikt als alternatief voor vitamine K antagonist en leidt bij patiënten met een (recente) mechanische aorta- of mitraliskunstklep tot meer bloedingen en trombo-embolische complicaties. Andere DOACs zijn niet onderzocht op deze indicatie.

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Er is maar een beperkte studie verricht naar het gebruik van DOAC bij mechanische kleppen. Het gebruik van deze middelen wordt wel besproken in de ACC-guideline 2014 maar niet in ESC of ACCP guideline. Er is een aanvullende search gedaan (zie zoekverantwoording) naar studies (alle designs) over antitrombotisch beleid bij patiënten met kleppen (zowel mechanisch als biologisch). In totaal werden 524 referenties gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract werd geen van deze studies geselecteerd.

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. J Am Coll Cardiol 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. N Eng J Med . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. Circulation. 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. Austr N Z J Med. 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. J Am

Coll Cardiol. 1995;25:1111-1119.

Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.

Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:411-419.

Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:265-277.

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.

Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med.* 1966;274:388-393.

Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke.* 1978;9:18-24.

Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113:773-784.

Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:931-936.

Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.

Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):747-51.

Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol.* 1990;30: 87-89.

Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1982;51: 131-136.

Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med.* 1987;83:746-756.

Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:457S-482.

Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology.* 2002;25:323-327.

Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ.* 1964;1:209-212.

Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011 Jan 25;123(3):299-308.

Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med .* 1993;329: 524-529.

Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988;1:1242-1245.

Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.

Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* 2012;163(6):931-937.e1. doi:

10.1016/j.ahj.2012.03.011.

Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489-1495.

Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2042-2048.

Whitlock RP1, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.

Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation.* 1978;57:1004-1007.

Antistolling tijdens de eerste drie maanden na biologische mitraliskleplantatie en mitralisklepreconstructie

Uitgangsvraag

Welke vorm van antistolling dient een patiënt te krijgen gedurende de eerste drie maanden na biologische mitralisklep dan wel mitralisklepreconstructie?

Aanbeveling

Geef bij patiënten in de eerste drie maanden na implantatie van een biologische mitraliskleprothese behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Geef bij patiënten in de eerste drie maanden na mitralisklepreconstructie behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Geef bij patiënten bij wie een biologische mitraliskleprothese is geïmplantéerd therapeutische doseringen LMWH totdat de INR in de therapeutische range is.

Overwegingen

Onderbouwing

Achtergrond

Bij het overwegen van antistollingsprofylaxe bij patiënten met een biologische hartklep-prothese moet onderscheid worden gemaakt tussen de eerste drie maanden na implantatie en de periode daarna.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Ook bij patiënten met een biologische hartklepprothese bestaat er een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, vooral in de direct postoperatieve periode. Indien geen antistolling wordt gebruikt is dit risico in de eerste drie maanden bij prothesen in de mitralispositie meer dan 5% (Salem, 2004; Ionescu, 1982). Derhalve wordt geadviseerd om bij patiënten met een biologische hartklepprothese in de mitralispositie de eerste drie maanden na kleplantatie te behandelen met VKA. Het blijkt van belang in de periode dat de INR nog niet in de therapeutische range is, ter overbrugging LMWH te geven (Heras, 1995). Na drie maanden daalt het risico en vanaf dat moment biedt acetylsalicylzuur voldoende bescherming. Risicofactoren voor het krijgen van een trombo-embolische complicatie onder antistolling na implantatie van een bioprothese, zijn de aanwezigheid van stolsels in het linker atrium en een voorgeschiedenis van systemische tromboembolie, linkerventrikulejectiefractie <35%, atriumfibrilleren (Salem, 2004). In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar de intensiteit van de antistolling in de eerste drie maanden na implantatie van een bio-mitralisklep prothese bleek dat een INR-streefwaarde van 2,0 tot 2,5 even effectief

was als een INR van 2,5 tot 4,0, maar minder bloedingscomplicaties opleverde (Turpie, 1988). In een gerandomiseerd onderzoek bleek acetylsalicylzuur 100 mg even effectief als LMWH gevolgd door VKA ter voorkoming van trombo-embolische complicaties in de eerste drie maanden na implantatie van een bioprothese in de aortapositie (Gherli, 2004).

Zoeken en selecteren

Deze module is gebaseerd op de oude CBO richtlijn. Er is een aanvullende search gedaan (zie zoekverantwoording) naar studies (alle designs) over antitrombotisch beleid bij patiënten met kleppen (zowel mechanisch als biologisch) die werden gepubliceerd na de zoekdatum van de ACCP richtlijn. In totaal werden 524 referenties gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract werd geen van deze studies geselecteerd.

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and

anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jul;34(1):73-92.

Eldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-94.

Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Eng J Med* . 1999;341:1-7.

Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. *Circulation*. 2004;110:496-500.

Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. *Austr N Z J Med*. 1981;11:8-12.

Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87:340-351.

Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1111-1119.

Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.

Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis*. 1993;2:411-419.

Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg*. 1982;34:265-277.

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.

Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med*. 1966;274:388-393.

Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke*. 1978;9:18-24.

Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J*. 1987;113:773-784.

Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:931-936.

Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.

Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost*. 2004;92(4):747-51.

Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol*. 1990;30: 87-89.

Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1982;51: 131-136.

Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med*. 1987;83:746-756.

Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:457S-482.

Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology*. 2002;25:323-327.

Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ*. 1964;1:209-212.

Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A,

- Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):299-308.
- Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med*. 1993;329: 524-529.
- Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988;1:1242-1245.
- Ussia GP, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.
- Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.
- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489-1495.
- Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2042-2048.
- Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.
- Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1978;57:1004-1007.

Antistolling de eerste drie maanden na biologische aortaklep implantatie

Uitgangsvraag

Hebben trombocytenaggregatieremmers of vitamine K antagonisten de voorkeur bij de antitrombotische behandeling de eerste drie maanden na biologische aortaklep implantatie?

Aanbeveling

Geef bij patiënten in de eerste drie maanden na implantatie van een biologische aortaklepprothese acetylsalicylzuur 100 mg.

Geef bij patiënten met een voorgeschiedenis van systemische trombo-embolische complicaties en/of bij aanwezigheid van stolsels in het linker atrium orale antistolling met Vitamine K antagonisten voor tenminste een jaar na implantatie van een bioprothese met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Overwegingen

Aangezien er geen aanvullende literatuur is blijven de aanbevelingen voor het antistollingsbeleid gedurende de eerste drie maanden na implantatie van een bio prothese in essenties ongewijzigd ten opzichte van ACCP 2012 (Whitlock, 2012).

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Er is een aanvullende search gedaan (zie zoekverantwoording) naar studies (alle designs) over antitrombotisch beleid bij patiënten met kleppen (zowel mechanisch als biologisch) die werden gepubliceerd na de zoekdatum van de ACCP richtlijn. In totaal werden 524 referenties gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract werd geen van deze studies geselecteerd.

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. J Am Coll Cardiol 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. N Eng J Med . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. Circulation. 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. Austr N Z J Med. 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1111-1119.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. J Heart Valve Dis. 1993;2:411-419.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral

replacement. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:265-277.

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.

Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med.* 1966;274:388-393.

Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke.* 1978;9:18-24.

Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113:773-784.

Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:931-936.

Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.

Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):747-51.

Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol.* 1990;30: 87-89.

Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1982;51: 131-136.

Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med.* 1987;83:746-756.

Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:457S-482.

Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology.* 2002;25:323-327.

Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ.* 1964;1:209-212.

Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011 Jan 25;123(3):299-308.

Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med .* 1993;329: 524-529.

Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet.* 1988;1:1242-1245.

Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.

Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.

Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489-1495.

Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2042-2048.

Whitlock RP1, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi:

10.1378/chest.11-2305.

Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1978;57:1004-1007.

Lange termijn (vanaf drie maanden na implantatie bioprothese) antitrombotische behandeling bij biologische hartklepprothese

Uitgangsvraag

Wat is de optimale lange-termijn antitrombotische behandeling bij patiënten met een biologische hartklepprothese?

Aanbeveling

Geef bij patiënten met een biologische hartklepprothese en boezemfibrilleren behandeling met vitamine K antagonist met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Geef bij patiënten met een biologische hartklepprothese en zonder andere indicaties voor antistolling, acetylsalicylzuur 1 dd 100 mg vanaf drie maanden na implantatie van een biologische hartklepprothese.

Overwegingen

Het lange-termijn risico op een trombo-embolische complicatie na implantatie van een biologische hartklepprothese is 0,2 tot 3,3% per jaar (Salem, 2004; Gibson, 1981). Het laagste risico (0,2% per jaar) is er bij patiënten met een bioklepprothese in de aortapositie en sinusritme (Cohn, 1981). Risicofactoren bij patiënten met een biologische hartklepprothese zijn een lage ejectiefraction of een groot linker atrium (Louagie, 1993). Gebruik van acetylsalicylzuur (of andere bloedplaatjesaggregatie-remmers) verlaagt het risico tot <0,8% per jaar (Salem, 2004), hoewel dit in een enkele studie niet wordt bevestigd (Blair, 1994). Bij patiënten met een bioklepprothese en boezemfibrilleren is er een indicatie voor het gebruik van VKA vanwege het boezemfibrilleren, maar de aanwezigheid van de bioklepprothese in deze situatie lijkt ook bij te dragen aan het risico (Gonzalez-Lavin, 1984).

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Er is een aanvullende search gedaan (zie zoekverantwoording) naar studies (alle designs) over antitrombotisch beleid bij patiënten met kleppen (zowel mechanisch als biologisch) die werden gepubliceerd na de zoekdatum van de ACCP richtlijn. In totaal werden 524 referenties gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract werd geen van deze studies geselecteerd.

Verantwoording

Publicatiedatum : 29-03-2016
Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. J Am Coll Cardiol 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. N Eng J Med . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. Circulation. 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. Austr N Z J Med. 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1111-1119.

- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis*. 1993;2:411-419.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg*. 1982;34:265-277.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.
- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med*. 1966;274:388-393.
- Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke*. 1978;9:18-24.
- Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J*. 1987;113:773-784.
- Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:931-936.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost*. 2004;92(4):747-51.
- Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol*. 1990;30: 87-89.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1982;51: 131-136.
- Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med*. 1987;83:746-756.
- Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:457S-482.
- Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology*. 2002;25:323-327.
- Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ*. 1964;1:209-212.
- Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):299-308.
- Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med* . 1993;329: 524-529.
- Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988;1:1242-1245.
- Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.
- Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.

Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489-1495.

Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2042-2048.

Whitlock RP1, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.

Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation.* 1978;57:1004-1007.

Antitrombotische therapie bij overige hartklepafwijkingen

Eén van de meest belangrijke complicaties van hartkleplijden is het risico op cerebrale of andere systemische embolie. Het is duidelijk dat antitrombotische therapie dit risico aanzienlijk kan doen afnemen maar dat risico's in de vorm van het optreden van bloedingen hier tegenover staat. Daarom moet in de verschillende klinische situaties een afweging worden gemaakt van de voor- en nadelen van deze therapie. Daarbij is het van belang de consequenties van trombo-embolische versus bloedingscomplicaties te laten meewegen, waarbij opvallend is dat uit initiële studies blijkt dat bij patiënten de vrees voor trombo-embolie groter is dan die voor bloedingscomplicaties bij gebruik van antistolling (Devereaux, 2001).

De module is onderverdeeld in submodules, zie hieronder.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.

- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Eng J Med* . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. *Circulation.* 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. *Austr N Z J Med.* 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1111-1119.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:411-419.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:265-277.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.
- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med.* 1966;274:388-393.
- Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke.* 1978;9:18-24.
- Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113:773-784.
- Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:931-936.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):747-51.
- Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol.* 1990;30: 87-89.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1982;51: 131-136.
- Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med.* 1987;83:746-756.
- Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:457S-482.
- Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology.* 2002;25:323-327.
- Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ.* 1964;1:209-212.

- Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):299-308.
- Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med* . 1993;329: 524-529.
- Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988;1:1242-1245.
- Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.
- Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.
- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489-1495.
- Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2042-2048.
- Whitlock RP1, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.
- Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1978;57:1004-1007.

Reumatisch mitraalklepstenose

Uitgangsvraag

Wat is de optimale antitrombotische therapie voor patiënten met reumatische mitraalklepstenose?

Aanbeveling

Geef aan patiënten met reumatische mitraalklepstenose met boezemfibrilleren en/of een systemische embolie in de voorgeschiedenis behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Geef bij patiënten met reumatische mitraalklepstenose met boezemfibrilleren, die een systemische embolie hebben doorgemaakt onder adequaat ingestelde therapie met VKA, daarnaast acetylsalicylzuur (80 tot 100 mg). Geef, indien gebruik van acetylsalicylzuur niet mogelijk is, clopidogrel als alternatief.

Overweeg bij patiënten met reumatisch mitraalklepstenose en normaal sinusritme maar met een wijd linker atrium (LA diameter >55 mm) behandeling met VKA met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Laat bij patiënten met reumatische mitraalklepstenose zonder boezemfibrilleren en normale linker atrium dimensies antistolling achterwege.

Overwegingen

De incidentie van trombo-embolische complicaties is relatief hoog bij een reumatische mitraalklepstenose indien geen antistolling wordt gebruikt en neemt dramatisch toe als er tevens sprake is van boezemfibrilleren (Szekely, 1964). Hoewel er nooit een gerandomiseerde studie is verricht, wijzen observationele studies op een drastische reductie van trombo-embolie bij gebruik van VKA (samengevat in (Salem, 2004)). Het is minder duidelijk of patiënten met een mitraalklepstenose zonder boezemfibrilleren baat hebben bij antistolling. Het risico lijkt daarbij vooral groot als er sprake is van een wijd linker atrium (>55 mm) op een één-dimensionale meting (Pumphrey, 1982). Er zijn geen gegevens over een waarschijnlijk meer precieze linker atriumvolume index meting en het risico op embolieën.

Hoewel er aanwijzingen zijn dat toevoeging van acetylsalicylzuur of andere trombocytenaggregatieremmers aan de therapie met VKA toegenomen effectiviteit in het voorkomen van trombo-embolie geeft bij patiënten met hartklepprothesen (zie verder Turpie, 1993), is dit nog niet aangetoond voor patiënten met een mitraalklepstenose. Desalniettemin kan op grond van deze studies worden aanbevolen om bij patiënten met een reumatische mitraalklepstenose, die ondanks goed ingestelde therapie met VKA een episode van systemische embolie hebben doorgemaakt, acetylsalicylzuur (of een andere trombocytenaggregatieremmer) aan de therapie toe te voegen.

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Deze module is een herziening van de CBO richtlijn van 2008 (CBO, 2008). De ACCP richtlijn van 2012 (Whitlock, 2012) is als uitgangspunt voor herziening genomen. Er is geen aanvullende systematische literatuursearch gedaan.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.

- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Eng J Med* . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. *Circulation.* 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. *Austr N Z J Med.* 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1111-1119.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:411-419.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:265-277.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.
- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med.* 1966;274:388-393.
- Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke.* 1978;9:18-24.
- Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113:773-784.
- Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:931-936.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):747-51.
- Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol.* 1990;30: 87-89.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1982;51: 131-136.
- Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med.* 1987;83:746-756.
- Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:457S-482.
- Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology.* 2002;25:323-327.
- Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ.* 1964;1:209-212.

- Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):299-308.
- Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med* . 1993;329: 524-529.
- Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988;1:1242-1245.
- Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.
- Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.
- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489-1495.
- Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2042-2048.
- Whitlock RP1, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.
- Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1978;57:1004-1007.

Mitralisklepprolaps

Uitgangsvraag

Wat is de optimale antitrombotische therapie voor patiënten met mitraalklepprolaps?

Aanbeveling

Geef bij patiënten met een mitraalklepprolaps zonder aanwijzingen voor trombo-embolische complicaties, onverklaarde TIA's, of boezemfibrilleren, geen antitrombotische profylaxe.

Geef bij patiënten met een mitraalklepprolaps met onverklaarde TIA's acetylsalicylzuur 80 tot 100 mg (clopidogrel 1dd 75 mg bij autorisatie van de richtlijn van de NVN).

Overweeg bij patiënten met een mitraalklepprolaps met systemische trombo-embolische complicaties of onverklaarde TIA's onder gebruik van acetylsalicylzuur, vitamine K-antagonisten met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Overwegingen

Mitraalklepprolaps is de meest voorkomende hartklepaandoening, hoewel studies met moderne echocardiografie een lagere prevalentie dan voorheen documenteren (ca. 2,5% van de populatie) (Freed, 1999). Er lijkt een minimaal toegenomen risico op trombo-embolie te zijn bij patiënten met een mitraalklepprolaps (ca. 1/6000/jaar) (samengevat in Salem, 2004). Dit betekent dat antistolling bij alle patiënten met een mitraalklepprolaps niet zinvol is maar dat bij patiënten met onverklaarde TIA's de daarvoor gangbare behandeling met bloedplaatjesremmers wordt aanbevolen (zoals bij alle patiënten met onverklaarde TIA's) en bij meer ernstige trombo-embolische aandoeningen, of indien acetylsalicylzuur onvoldoende effectief is therapie met VKA kan worden overwogen. In de conceptrichtlijn van de Neurologie met betrekking tot TIA en CVA wordt bij gebrek aan andere indicaties voor orale antistolling het gebruik van clopidogrel 1dd 75 mg ter preventie geadviseerd in plaats van acetylsalicylzuur. Bij het verschijnen van deze richtlijn was deze richtlijn van de Neurologie nog niet geautoriseerd. Bij autorisatie wordt derhave bij patiënten met onbegrepen TIA/CVA zonder indicatie voor orale antistolling, clopidogrel geadviseerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Deze module is een herziening van de CBO richtlijn van 2008 (CBO, 2008). De ESC richtlijn geeft geen aanbevelingen over de antitrombotische behandeling van patiënten met mitraalklepprolaps. De ACCP richtlijn van 2012 (Whitlock, 2012) is als uitgangspunt voor herziening genomen. Er is geen aanvullende systematische literatuursearch gedaan.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. J Am Coll Cardiol 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. N Eng J Med . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. Circulation. 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen)

shunt. *Austr N Z J Med*. 1981;11:8-12.

Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87:340-351.

Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1111-1119.

Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.

Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis*. 1993;2:411-419.

Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg*. 1982;34:265-277.

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.

Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med*. 1966;274:388-393.

Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke*. 1978;9:18-24.

Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J*. 1987;113:773-784.

Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:931-936.

Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.

Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost*. 2004;92(4):747-51.

Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol*. 1990;30: 87-89.

Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1982;51: 131-136.

Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med*. 1987;83:746-756.

Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:457S-482.

Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology*. 2002;25:323-327.

Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ*. 1964;1:209-212.

Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):299-308.

Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med* . 1993;329: 524-529.

Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988;1:1242-1245.

Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistritto AM, Gulino S, Deste W,

Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.

Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.

Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489-1495.

Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2042-2048.

Whitlock RP1, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.

Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation.* 1978;57:1004-1007.

aortaklep- en boogafwijkingen

Uitgangsvraag

Wat is de optimale antitrombotische behandeling bij patiënten met een aortaklep en/of aortaboogafwijkingen?

Aanbeveling

Overweeg om bij patiënten met aortaklepaandoeningen geen antistolling te gebruiken.

Overweeg bij patiënten met mobiele atherotrombotische plaques in de aorta van >4 mm bij TEE vitamine K-antagonisten met een therapeutische INR range van 2,0 tot 3,0.

Overwegingen

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Trombo-embolische complicaties bij aortaklepstenose of -insufficiëntie zijn beschreven maar lijken zeer zeldzaam voor te komen en dan nog meestal het gevolg van tegelijkertijd bestaande afwijkingen, zoals boezemfibrilleren. Het lijkt dan ook weinig zinvol om bij aandoeningen van de aortaklep antistolling te starten. Er lijkt wel een toegenomen risico op cerebrale embolie te bestaan bij patiënten bij wie door middel van transoesophageale echografie (TEE) een mobiele atherotrombotische plaque van >4mm dikte in de aorta kan worden aangetoond (Amarenco, 1992). In een studie bij dergelijke patiënten waarin behandeling met acetylsalicylzuur werd vergeleken met VKA, bleek de met vitamine K-antagonist behandelde groep een veel lagere kans op systemische trombo-embolie te hebben. Een dergelijk gunstig effect van VKA werd ook gezien in een niet-gerandomiseerde, vergelijkende studie bij patiënten met plaques in de aortaboog, die wel of geen VKA gebruikten, hoewel in deze studie het effect van plaquegrootte minder duidelijk was (Dressler, 1998).

Zoeken en selecteren

Deze module is een herziening van de CBO richtlijn van 2008 (CBO, 2008). De ESC richtlijn geeft geen aanbevelingen over de antitrombotische behandeling van patiënten met aortaklep afwijkingen of afwijkingen van de aortaboog. De ACCP richtlijn van 2012 (Whitlock, 2012) is als uitgangspunt voor herziening genomen. Er is geen aanvullende systematische literatuursearch gedaan.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. J Am Coll Cardiol 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. N Eng J Med . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. Circulation. 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. Austr N Z J Med. 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1111-1119.

- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis*. 1993;2:411-419.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg*. 1982;34:265-277.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.
- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med*. 1966;274:388-393.
- Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke*. 1978;9:18-24.
- Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J*. 1987;113:773-784.
- Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:931-936.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost*. 2004;92(4):747-51.
- Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol*. 1990;30: 87-89.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1982;51: 131-136.
- Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med*. 1987;83:746-756.
- Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:457S-482.
- Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology*. 2002;25:323-327.
- Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ*. 1964;1:209-212.
- Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):299-308.
- Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med* . 1993;329: 524-529.
- Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988;1:1242-1245.
- Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.
- Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.

Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1489-1495.

Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2042-2048.

Whitlock RP1, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.

Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation.* 1978;57:1004-1007.

Endocarditis

Uitgangsvraag

Wat is de optimale antitrombotische behandeling van patiënten met endocarditis (van mechanische prothese, natieve klep of bioprothese)?

Aanbeveling

Geef bij patiënten met een bacteriële endocarditis van een natieve hartklep geen antistolling.

Continueer bij patiënten met een endocarditis van een mechanische hartklepprothese zonder duidelijke contra-indicaties voor antistolling de behandeling met vitamine K-antagonisten.

Geef bij patiënten met een niet-bacteriële trombotische endocarditis naast behandeling van het onderliggende lijden, i.v. ongefractioneerde heparine in therapeutische doseringen.

Overwegingen

Embolieën komen frequent voor bij patiënten met endocarditis, met een gerapporteerde incidentie tussen de 12 en 40%. Het embolierisico is hoger bij acute endocarditis dan bij subacute vormen en hoger bij rechtszijdige endocarditis dan bij linkszijdige endocarditis (Salem, 2004; Lerner, 1966). Uit oudere studies komt een hoog risico op bloedingen of hemorragische transformatie van herseninfarcten naar voren bij gebruik van antistolling, en dit wordt in de regel dan ook ontraden. Hoewel met echocardiografie patiënten met een verhoogd risico op een embolie kunnen worden geïdentificeerd (>10 mm of >15 mm grote of in grootte toenemende, mobiele vegetaties) (Di Salvo, 2001; Vilacosta, 2002), lijkt dit voor een individuele patiënt onvoldoende bruikbaar om een beslissing over het starten van antistolling te kunnen beïnvloeden. Uit een retrospectieve cohortstudie bij patiënten met endocarditis bleek dat vooral na het starten van antibiotica het embolierisico snel afnam, terwijl het al dan niet toevoegen van anticoagulantia hierop geen enkele invloed had (Paschalis, 1990).

Er bestaat controverse over de behandeling met antistolling bij patiënten met een endocarditis van een mechanische hartklepprothese. Deze patiënten hebben ook een hoger embolierisico dan patiënten met een endocarditis van een natieve hartklep en hebben bovendien het trombo-embolische risico dat gepaard gaat met de aanwezigheid van hun prothese (Wilson, 1978). Het risico op een bloedingscomplicatie, vooral een hemorragisch herseninfarct, lijkt echter zeer hoog (Lieberman, 1978). Toch wordt geadviseerd bij patiënten met een mechanische hartklepprothese en endocarditis de antistolling te continueren (Salem, 2004).

Tenslotte wijzen enkele kleine series op een indicatie voor toediening van intraveneuze heparine in therapeutische dosering bij patiënten met een non-bacteriële trombotische endocarditis (NBTE) in de context van uitgebreide kanker of fulminante sepsis, al dan niet in combinatie met diffuse intravasale stolling (Lopez, 1987). Naast behandeling van de onderliggende ziekte lijkt heparine bij deze aandoening effectief; staken van heparine kan leiden tot recidiverende trombo-embolische complicaties (Rogers, 1987).

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Deze module is een herziening van de CBO richtlijn van 2008 (CBO, 2008). De ACCP richtlijn van 2012 is als uitgangspunt voor herziening genomen (Whitlock, 2012). Er is geen aanvullende systematische literatuursearch gedaan.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.

- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. J Am Coll Cardiol 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. N Eng J Med . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. Circulation. 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. Austr N Z J Med. 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1111-1119.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. J Heart Valve Dis. 1993;2:411-419.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. Ann Thorac Surg. 1982;34:265-277.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.
- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. N Engl J Med. 1966;274:388-393.
- Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. Stroke. 1978;9:18-24.
- Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. Am Heart J. 1987;113:773-784.
- Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. Ann Thorac Surg. 1993;56:931-936.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. Int J Cardiovasc Imaging. 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. Thromb Haemost. 2004;92(4):747-51.
- Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. Eur Neurol. 1990;30: 87-89.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. Mod Concepts Cardiovasc Dis. 1982;51: 131-136.
- Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. Am J Med. 1987;83:746-756.
- Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh

ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126:457S-482.

Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. Clinical Cardiology. 2002;25:323-327.

Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. BMJ. 1964;1:209-212.

Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. Circulation. 2011 Jan 25;123(3):299-308.

Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. N Eng J Med . 1993;329: 524-529.

Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. Lancet. 1988;1:1242-1245.

Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistritto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol. 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.

Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). Am Heart J. 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.

Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1489-1495.

Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2003;42:2042-2048.

Whitlock RP1, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.

Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. Circulation. 1978;57:1004-1007.

Antitrombotisch beleid bij percutane aortaklepvervangings of percutane sluiting mitraalklep (mitraclip)

Uitgangsvraag

is de optimale antitrombotische behandeling van patiënten die een percutane aortaklepvervangings dan wel percutane sluiting mitraalklep ondergaan?

Aanbeveling

Overweeg na percutane aortakleplantatie gedurende de eerste maand clopidogrel 1dd 75 mg met 100 mg acetylsalicylzuur te geven. Geef levenslang acetylsalicylzuur 100 mg.

Overweeg na percutane aortakleplantatie bij patiënten die pre-existent orale antistolling gebruikten, om gedurende één maand clopidogrel aan de medicatie toe te voegen en gebruik daarnaast geen acetylsalicylzuur.

Overweeg na percutane behandeling van mitralisklepinsufficiëntie middels mitraclip om clopidogrel 1dd 75 mg met 100 mg acetylsalicylzuur te geven. Geef levenslang 100 mg acetylsalicylzuur.

Geef na behandeling van mitralisklepinsufficiëntie middels mitraclip bij patiënten die pre-existent orale antistolling gebruikten, geen tijdelijke plaatjesremmer.

Overwegingen

Bij de percutane behandeling van aortaklep afwijkingen wordt een biologische prothese op een metalen frame gemonteerd en percutaan aangebracht. Er zijn slechts enkele kleine prospectieve studies verricht waarbij acetylsalicylzuur en clopidogrel gecombineerd werden ter voorkoming van trombo-embolische complicaties (Holmes, 2012; Leon, 2010; Ussia, 2011; Taburino, 2011). In een studie van 79 patiënten die een percutane aortaklep vervangings ondergaan werd het effect van acetylsalicylzuur versus acetylsalicylzuur gecombineerd met clopidogrel bestudeerd. In deze kleine studie werd geen verschil gezien in het gecombineerde eindpunt overlijden, myocardinfarct, CVA, overgang naar spoedoperatie, of levensbedreigende bloedingen. Er zijn geen studies beschreven die een verschil beschrijven in antistolling voor de verschillende type percutane aortaklep.

Voor het gebruik van een zogenaamde mitraclip voor de behandeling van een ernstige mitralisklepinsufficiëntie gelden de EVEREST I en II als belangrijkste trials (Maisano, 2011; Feldman, 2009). In deze studies werden patiënten die geen orale antistolling gebruikten, behandeld met acetylsalicylzuur gedurende één jaar, nadat zij aanvankelijk gedurende de eerste maand na mitraclip acetylsalicylzuur in combinatie met clopidogrel gebruikten. Er zijn geen studies beschreven die verschillende regimes van antistolling hebben onderzocht bij patiënten die een percutane behandeling ondergingen van mitralisklepinsufficiëntie.

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

In de voorgaande CBO-richtlijn wordt het antitrombotisch beleid bij percutane aortakleppen niet besproken. De huidige richtlijn baseert haar aanbevelingen vooral op de richtlijnen zoals vermeld in de Amerikaanse richtlijn van de ACC Valvular Heart Disease 2014 en de ACCP 2012.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.

- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:134-138.
- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Eng J Med* . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. *Circulation*. 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. *Austr N Z J Med*. 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1111-1119.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis*. 1993;2:411-419.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg*. 1982;34:265-277.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.
- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med*. 1966;274:388-393.
- Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke*. 1978;9:18-24.
- Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J*. 1987;113:773-784.
- Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:931-936.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost*. 2004;92(4):747-51.
- Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol*. 1990;30: 87-89.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1982;51: 131-136.
- Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med*. 1987;83:746-756.
- Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:457S-482.
- Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical*

Cardiology. 2002;25:323-327.

Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. BMJ.1964;1:209-212.

Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. Circulation. 2011 Jan 25;123(3):299-308.

Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. N Eng J Med . 1993;329: 524-529.

Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. Lancet. 1988;1:1242-1245.

Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistritto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol. 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.

Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). Am Heart J. 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.

Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1489-1495.

Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2003;42:2042-2048.

Whitlock RP1, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.

Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. Circulation. 1978;57:1004-1007.

Antistolling bij kunstkleppen tijdens de zwangerschap

Uitgangsvraag

Wat is de optimale antistollingsbehandeling bij zwangere patiënten met een kunstklep?

Aanbeveling

Verwijs zwangere vrouwen met een mechanische hartklep naar een tertiair centrum voor behandeling door een multidisciplinair team.

Geef antistollingsbehandeling in therapeutische dosering aan zwangere vrouwen met een mechanische hartklep, gezien de hoge mortaliteit en morbiditeit zonder behandeling met antistolling.

Geef VKA gedurende de hele zwangerschap aan vrouwen met een kunstklep met een hoog embolierisico, zoals bijvoorbeeld een kunstklep in de mitralispositie, een kunstklep met tevens atriumfibrilleren, of een kunstklep met een eerdere arteriële trombo-embolie.

Overweeg tijdelijke vervanging van de VKA door LMWH (2dd, therapeutische dosering aangepast aan anti-Xa topspiegel, streef anti-Xa 0,8 tot 1,2 U/ml, afgenomen vier uur na toediening) tot de 13^e week van de zwangerschap bij zwangere vrouwen met een laag embolierisico, om zodoende het risico op embryopathie ten gevolge van VKA te minimaliseren.

Bespreek, afhankelijk van de soort antistolling (VKA of LMWH) in multidisciplinair overleg de optimale partusmodus.

Onderbreek tijdens de partus de antistolling zo kort mogelijk.

Stop bij het gebruik van UFH rond de partus de UFH zes uur voorafgaand aan de partus; herstart de UFH bij adequate hemostase zes uur postpartum en uiterlijk 12 uur postpartum, bij goede hemostase postpartum.

Geef bij het gebruik van LMWH rond de partus, de laatste gift 24 uur voor de verwachte bevalling; herstart bij adequate hemostase 12 uur postpartum bij goede hemostase postpartum.

Voer een sectio caesarea uit, indien een vrouw tijdens gebruik van VKA in partu raakt; dit in verband met het risico op intracraniële bloeding van de foetus tijdens een vaginale baring.

Overwegingen

Patiënten met een mechanische hartklep die geen anticoagulantia gebruiken hebben een hoog risico op kleptrombose en systemische embolie of sterfte. Het risico op kleptrombose is nog sterker verhoogd tijdens de zwangerschap. Het gebruik van vitamine K antagonisten (VKA) tijdens de zwangerschap brengt risico's met zich mee voor de foetus. Derhalve is frequente controle van patiënte in een tertiair centrum geïndiceerd. Behalve de kans op embryopathie is er ook een verhoogde kans op miskraam bij gebruik van VKA. Dit is niet alleen in het eerste trimester maar ook in het tweede en derde trimester. VKA zijn teratogeen. De kans op

foetale embryopathie bedraagt ongeveer 6% als VKA worden gebruikt in de eerste zes tot negen weken van de zwangerschap. VKA kunnen in het eerste trimester vervangen worden door ongefractioneerde heparine (unfractionated heparin, UFH) of door laag moleculair gewicht heparine (LMWH). Deze middelen zijn niet teratogeen, omdat ze, in tegenstelling tot VKA, de placenta niet passeren. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht die de effectiviteit van VKA in het voorkomen van trombo-embolische complicaties bij zwangere vrouwen met een mechanische hartklep hebben vergeleken met UFH of LMWH. Een systematische review uit 2000 van observationele studies van 1966 tot 1997 toonde een laag risico op kleptrombose of systemische embolie tijdens gebruik van VKA tijdens de gehele zwangerschap (3,9%), een hoger risico tijdens gebruik van UFH tijdens het eerste trimester (9,2%) en het hoogste risico tijdens gebruik van UFH tijdens de gehele zwangerschap (33%) (Chan, 2002). Vermeld dient te worden dat het aantal patiënten dat met alleen heparine werd behandeld klein was en dat sprake was van inadequate dosering van de UFH. Een systematische review uit 2004, waarin 81 zwangerschappen bij 75 zwangere patiënten met mechanische hartkleppen die met LMWH werden behandeld werden bestudeerd, toonde in 12% van de zwangerschappen een trombo-embolische complicatie (kleptrombose, CVA of embolie n.n.o.) en in 8,6% van de zwangerschappen een kleptrombose (Oran, 2004). Echter, zeven van de tien zwangere patiënten die een trombo-embolie ontwikkelden, werden behandeld met een vaste dosering LMWH (zonder monitoring van anti-Xa spiegels) en 2/10 met een vaste lage dosering LMWH.

Gezien de genoemde voor- en nadelen van VKA en UFH/LMWH en het gebrek aan gerandomiseerde studies, zijn volgens de ACCP richtlijn verschillende behandelstrategieën mogelijk, afhankelijk van eventuele additionele risicofactoren, zoals een eerste generatie kunstklep in mitraliskleppositie, het tevens aanwezig zijn van atriumfibrilleren of een eerder doorgemaakt trombo-embolisch event. Deze patiënten met een hoog embolierisico zouden VKA gedurende de gehele zwangerschap kunnen prefereren met het daarbij behorende risico op embryopathie en foetale bijwerkingen. De ACCP beveelt één van de volgende behandelstrategieën aan (graad 1A): LMWH 2dd in therapeutische dosering tijdens de gehele zwangerschap in dosering aangepast aan anti-Xa topspiegel afgenomen vier uur na toediening (de streefwaarde te bepalen door de bijsluiters van de fabrikant), UFH 2dd s.c. tijdens de gehele zwangerschap in dosering aangepast aan APTT (streefwaarde tweemaal uitgangswaarde APTT) of het vervangen van VKA door LMWH of UFH tot de 13de week en vlak voor de bevalling. De ACCP suggereert het continueren van VKA tijdens de zwangerschap (en het vervangen van VKA door UFH kort voor de bevalling) bij hoog risico patiënten (graad 2C). De ACCP vermeldt geen aanbevelingen ten aanzien van het antistollingsbeleid rondom de partus, behalve dat VKA kort voor de partus vervangen dienen te worden door UFH of LMWH en dat de gebruikelijke orale anticoagulantia bij adequate hemostase na de partus moet worden hervat.

De CBO-richtlijn uit 2008 beveelt het gebruik van LMWH tijdens de gehele zwangerschap dan wel VKA in het tweede trimester aan, net als de ACCP richtlijn. In uitzonderlijke gevallen, zoals bij vrouwen met een hoog embolierisico, zoals dubbele mechanische hartkleppen en/of een gestoord hartritme, kunnen vitamine K antagonisten tijdens de gehele zwangerschap worden geadviseerd.

De ESC richtlijn stelt dat, op basis van het beschikbare wetenschappelijke bewijs, het gebruik van VKA tijdens de gehele zwangerschap, onder strikte controle van de INR, de veiligste behandeloptie is voor de zwangere patiënte met een mechanische hartklep. De ESC beaamt dat goed opgezette, gerandomiseerde studies, waarin de verschillende behandelstrategieën vergeleken worden, ontbreken. De ESC raadt het gebruik van

UFH of LMWH tijdens de gehele zwangerschap af. Het gebruik van VKA tijdens de gehele zwangerschap, zonder tijdelijke vervanging door LMWH, moet in overweging genomen worden, indien de dagelijkse dosering acenocoumarol <2 mg of fenprocoumon <3 mg is (level IIC). Het tijdelijk gebruik van UFH (streef APTT 2x uitgangswaarde APTT, s.c. of i.v.) of LMWH (2dd s.c., aangepast aan gewicht en anti-Xa topspiegel, afgenomen vier uur na toediening, streef anti-Xa 0,8-1,2 U/ml) in week zes tot en met week 12 van de zwangerschap moet worden overwogen indien de dagelijkse dosering acenocoumarol >2 mg of fenprocoumon >3 mg of meer is, aangezien de kans op embryopathie daarbij groter is (level IIC). De noodzaak tot het bepalen van anti-Xa dalspiegels is onvoldoende onderzocht om een specifieke aanbeveling te doen. De ESC richtlijn vermeldt dat alle antistollingsbehandelschema's een verhoogd risico op miskraam of hemorrhagische complicaties geven, zoals retroplacentaire bloeding leidend tot partus prematurus en foetale sterfte. Er wordt de voorkeur gegeven aan een geplande vaginale partus met voorafgaande vervanging van VKA of LMWH door UFH (level of evidence: C). Patiënten met een hoog embolierisico zouden in aanmerking kunnen komen voor een electieve sectio caesarea. Sectio caesarea zou verricht moeten worden indien de patiënt nog VKA gebruikt. Er wordt geen advies gegeven of en zo ja, op welke wijze de VKA gecoupeerd zouden moeten worden voorafgaand aan de sectio.

De ACC erkent dat er geen ideale antitrombotische behandelstrategie is voor zwangere patiënten met een mechanische kunstklep. De ACC beveelt het gebruik van warfarine aan in het tweede en derde trimester van de zwangerschap (klasse I, level of evidence: B). Het vervangen van VKA door LMWH (2dd, dosering aangepast aan anti-Xa topspiegel, streef anti-Xa 0,8 tot 1,2 U/ml, afgenomen vier uur na toediening) of UFH s.c. (2dd, dosering aangepast aan APTT, streef APTT tweemaal uitgangswaarde APTT) wordt, indien de dagelijkse dosis VKA >5 mg is, redelijk bevonden (risico op embryopathie: $>8\%$) (klasse IIA, level of evidence: B). Het vervangen van VKA door LMWH of UFH kan ook overwogen worden bij dosis VKA ≤ 5 mg (klasse IIA, level of evidence: B). De ACC beschrijft dat warfarine (net als de andere VKA) de placenta passeert en dat de foetus zodoende een hoger risico op intracraniale bloeding heeft als de moeder VKA gebruikt tijdens de partus. Opname in het ziekenhuis voorafgaand aan een geplande partus, het vervangen van VKA door UFH i.v. (met een streefwaarde van de APTT van tweemaal de uitgangswaarde APTT) en het staken van de UFH kort voor de partus wordt aanbevolen (level of evidence: C). Het is van belang om voorafgaand aan de partus, afhankelijk van de soort antistolling, de optimale partus modus in multidisciplinair verband te bespreken. Vaak is dit een electieve partus. Er wordt doorgaans voor UFH gekozen, omdat hiermee de onderbrekingsduur rondom de partus zo kort mogelijk is. Omdat het risico op bloedingen bij snelle herstart postpartum hoger is, is een bijkomend voordeel dat het antistollingseffect bij bloedingen volledig kan worden gecoupeerd. Hiertegenover staan praktische nadelen, met name het in de juiste therapeutische range krijgen en houden van de aPTT. Echter, er is geen bewijs dat LMWH s.c. 2dd in therapeutische dosering minder effectief is dan UFH i.v. in therapeutische dosering. Daarom kan eventueel ook gekozen worden voor therapeutische LMWH 2dd, waarbij de laatste dosis LMWH 24 uur voor de verwachte bevalling wordt toegediend en 12 uur na de bevalling weer wordt herstart tenzij na de bevalling overvloedig bloedverlies aanwezig is (zie ook de module "Welke specifieke maatregelen zijn nodig bij de bevalling bij gebruik van anticoagulantia?").

Onderbouwing

Achtergrond

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

In de CBO-richtlijn uit 2008 wordt in het hoofdstuk Arteriële preventie aanbevelingen gedaan omtrent het gebruik van antistolling bij zwangere patiënten met een mechanische kunstklep. In de ESC richtlijnen van 2011, ACCP richtlijnen van 2012 en ACC richtlijnen van 2014 worden ook specifieke aanbevelingen gedaan.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Eng J Med . 1992;326:221-225.
- Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. N Eng J Med . 1992;327:374-379.
- Blair KL, Hatton AC, White WD, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. Circulation. 1994;90:II214-II219.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 1995;333:11-17.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and Safety of Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Versus Anticoagulant Monotherapy After Mechanical Heart-Valve Replacement - A Metaanalysis. Am Heart J. 1995;130:547-552.
- CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008.
- Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. Arch Intern Med 2002;162:1170-5.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, et al. Five to eight-year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. N Eng J Med . 1981;304:258-262.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. BMJ. 2001;323:1218.
- Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2001;37:1069-1076.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. Arch Intern Med. 2004;164:1319-1326.
- Dressler FA, Craig WR, Castello R, et al. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. J Am Coll Cardiol. 1998;31:134-138.

- EACTS: Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Jul;34(1):73-92.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-94.
- Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Eng J Med* . 1999;341:1-7.
- Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing Warfarin With Aspirin After Biological Aortic Valve Replacement: A Prospective Study. *Circulation.* 2004;110:496-500.
- Gibson PR, Dudley FJ, Jakobovits AW, et al. Disseminated intravascular coagulation following peritoneo-venous (LeVeen) shunt. *Austr N Z J Med.* 1981;11:8-12.
- Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;87:340-351.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High Risk of Thromboemboli Early After Bioprosthetic Cardiac Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1111-1119.
- Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoon JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 27;59(13):1200-54. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.001. Epub 2012 Jan 31.
- Horstkotte D, Bergemann R, Althaus U. German experience with low intensity anticoagulation (GELIA): protocol of a multi-center randomized, prospective study with the St. Jude Medical valve. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:411-419.
- Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:265-277.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232. Epub 2010 Sep 22.
- Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med.* 1966;274:388-393.
- Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke.* 1978;9:18-24.
- Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113:773-784.
- Louagie YA, Jamart J, Eucher P, et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:931-936.
- Maisano F, Godino C, Giacomini A, et al. Clinical trial experience with the MitraClip catheter based mitral valve repair system. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(8):1155-64. doi: 10.1007/s10554-011-9872-8. Epub 2011 Apr 19.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22):e57-e185. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost.* 2004;92(4):747-51.
- Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol.* 1990;30: 87-89.
- Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1982;51: 131-136.
- Rogers LR, Cho ES, Kempin S, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med.* 1987;83:746-756.
- Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease--Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:457S-482.
- Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clinical Cardiology.* 2002;25:323-327.
- Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ.* 1964;1:209-212.

- Tamburino C1, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):299-308.
- Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin after Heart-Valve Replacement. *N Eng J Med* . 1993;329: 524-529.
- Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988;1:1242-1245.
- Ussia GP1, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011 Dec 15;108(12):1772-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.049. Epub 2011 Sep 10.
- Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012;163(6):931-937.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.011.
- Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1489-1495.
- Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2042-2048.
- Whitlock RP1, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S. doi: 10.1378/chest.11-2305.
- Wilson WR, Geraci JE, Danielson GK, et al. Anticoagulant therapy and central nervous system complications in patients with prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1978;57:1004-1007.

Periprocedureel beleid

Uitgangsvraag

1. Wat is het bleedingsrisico (laag, intermediair of hoog) van electieve procedures die in Nederland worden uitgevoerd?
2. Wat is het trombo-embolie risico (laag of hoog) bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken vanwege:
 - a. een arteriële indicatie?
 - b. een veneuze trombo-embolie in het verleden?

Aanbeveling

- Bepaal het bleedingsrisico van de ingreep aan de hand van Tabel 1. Houd er rekening mee dat de tabel indicatief is en niet volledig kan zijn. Bleedingsrisico's kunnen op basis van de casuïstiek anders ingeschat worden en zodoende per ziekenhuis en regio verschillen.
- Indien het gaat om een ingreep met een intermediair of hoog bleedingsrisico bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken: bepaal het trombo-embolisch risico aan de hand van Tabel 2. (antistolling vanwege arteriële indicatie) of Tabel 3. (antistolling vanwege doorgekende veneuze trombo-embolie) om te bepalen of er overbruggingstherapie nodig is.
- Raadpleeg vervolgens de modules over Directe orale anticoagulantia (DOAC), vitamine K-antagonisten en combinatie van antitrombotica (in ontwikkeling) om het periprocedurele beleid per (combinatie van) medicament(en) te bepalen.

Overwegingen

In deze overkoepelende richtlijnmodule over periprocedureel beleid zijn algemene adviezen opgenomen over het periprocedurele beleid bij patiënten die antitrombotische medicatie gebruiken. Hierbij wordt specifiek ingegaan op het bepalen van het bleedingsrisico van de procedure en het trombo-embolische risico bij patiënten die vitamine K-antagonisten (VKA) gebruiken.

Daarnaast zijn er meerdere submodules beschikbaar die ingaan op het periprocedurele beleid bij het gebruik van:

- Vitamine K-antagonisten (VKA)
- Trombocytenaggregatieremmers (TAR)
- Therapeutische dosis direct werkende orale anticoagulantia (DOAC)
- Combinatie van antitrombotica

Ook is er een module ontwikkeld die ingaat op het antistollingsbeleid rondom endoscopische ingrepen zie submodule Antitrombotisch beleid bij endoscopische ingrepen onder module Periprocedureel beleid.

Periprocedureel bleedingsrisico

Bloedingsrisico is gedefinieerd als het product van:

- de kans op een bloeding;
- het risico op schade van een eventuele bloeding (zoals moeilijk te behandelen, grote kans op schade en kans op ernstige schade).

In Tabel 1 is de verdeling van procedures naar bloedingsrisico opgenomen, gecategoriseerd naar specialisme. Let op:

- Deze tabel is indicatief en kan niet volledig zijn; bloedingsrisico's kunnen op basis van de casuïstiek anders ingeschat worden en zodoende per ziekenhuis en regio verschillen.
- Sommige procedures kunnen door meerdere specialismen uitgevoerd worden. Hierbij kan het voorkomen dat de bloedingsrisico's per specialisme anders zijn ingedeeld. Bijvoorbeeld doordat het gaat om een andere setting, waarbij dat ook gevolgen zou kunnen hebben voor het bloedingsrisico.

Tabel 1. Periprocedureel bloedingsrisico

Laag bloedingsrisico*	Intermediair bloedingsrisico*	Hoog bloedingsrisico*
<i>Anesthesiologie</i>		
		• Epiduraal anesthesie • Spinaal anesthesie
<i>Voor de indeling van perifere zenuw en interventionele pijntechnieken in laag, intermediair of hoog bloedingsrisico wordt verwezen naar de volgende modules uit de richtlijn Neuraxisblokkade en antistolling: <u>Antistollingsmiddelen inclusief perifere zenuwblokkade en interventionele pijntechnieken</u></i>		
<i>Cardiologie</i>		
• Hartkatheterisatie • Ablatie (hartritme)	• Pacemaker/Implanteerbare Cardioverter Defibrillator (ICD) implantatie bij hoog trombose risico (streef-INR i.o.m. cardioloog) • Pericardiocentese	
<i>Dermatologie</i>		
• Huidbiopt • Shave excisie • Excisie • Huidtransplantatie • Kleine huidplastieken	• Mohs micrografische chirurgie • Grote huidplastieken • Nagelchirurgie	• Deroofing • Flebectomie volgens Muller

Gynaecologie

• Diagnostische hysteroscopie • Laser vulva • Onderzoek onder narcose	• Laparotomie • Reconstructies • Bekkenbodembirurgie • Voor- en achterwand plastiek • In vitro fertilisatie (IVF) punctie	• Sectio caesarea • Abortuscurettage • Partus • Debulking • Myoomenucleatie • Radicale uterusextirpatie • Exenteratie • Stadiering ovarium/endometriumcarcinoom

Heelkunde

• Huid-/subcutane chirurgie	• Open cholecystectomie • Adrenalectomie • Mamma amputatie • Onco/trauma amputatie • Laparoscopische chirurgie (eenvoudige procedures) • Hemorroiden • Verwijderen osteosynthese materiaal • Centrale lijn in chirurgische setting	• Vaatchirurgie • Orgaantransplantatie • Hoofd-halschirurgie • Resecties van oesofagus, maag, darm, lever, pancreas, milt • Percutane puncties of bipten • Percutane ablaties

Intensive Care

• Centraal veneuze lijn (inclusief dialyse lijn) • Arterielijn • Tracheostoma	• Thoraxdrain	

KNO

• Paracentese/buisjes • Panendoscopie zonder bipten • Microlaryngoscopie • Coblatie conchae inferiores • Slaap endoscopie (DISE)	• Septumcorrectie • Panendoscopie met bipten • Externe rhinoplastiek • Wekeden chirurgie/reconstructies gelaat	• (Adeno)tonsillectomie • <i>Barbed reposition pharyngoplasty (BRP)</i> • Nervus hypoglossus stimulator • Neusbijholte-operaties • Hoofd-hals oncologie/weke delen chirurgie • Sanerende en reconstructieve oorchirurgie • Orbitachirurgie • Stapesoperatie • Translabirintaire brughoek operatie • Vrije lap reconstructies • Chirurgie voor beengeleidingsimplantaten • Endonasale dacryocystorhinostomie (DCR) • Reductie conchae inferiores

Longziekten

• Pleurapunctie (dunne naald) • Diagnostische bronchoscope zonder bipten of brush	• Diagnostische bronchoscope met centrale luchtwegbipten of brush • Microbiologische broncho-alveolaire lavage (BAL)	• Bronchoscope met perifere longbipten • Ontlastende pleuradrainage • Thoraxdrain plaatsing • Medische thoracoscope • Immunologische BAL (i.v.m. interpretatie) • Therapeutische bronchoscope (debulking, stentplaatsing) • Lymfeklierpunctie (Endobronchiale ultrasone transbronchiale naaldaspiratie (TBNA-EBUS)) • Cryo biopsieën, zowel centraal als perifeer • Bronchoscopische longvolume reductie • Bronchiale thermoplastiek

MDL/Interne geneeskunde[#]

• Poliepectomie (kleine poliepen, <10 mm) • Diagnostische endoscopie (gastroscopie, sigmoïdoscopie, colonoscopie, ballon geassisteerde enteroscopie) inclusief biopsen* • Endoscopische Retrograde Cholangio- en Pancreaticografie (ERCP) met endoprothese zonder papillotomie • Endo-echoscopie (EUS) zonder interventie • Video capsule endoscopie • Stentplaatsing (zonder dilatatie) • Voedingssonde inbrengen • Rubberbandligatie bij slokdarmvarices en hemorroiden • Centraal veneuze lijn in internistische setting • Beenmergaspiratie • Ascitespunctie (dunne naald)	• Buikvetbiopsie • Getunnelde en ongetunnelde centraal veneuze lijnen voor hemodialyse • Beenmergbiopsie • Ascitesdrainage	• Lever-, milt- en nierbiopsie • Poliepectomie (grote poliepen of colonoscopie uitgevoerd in het kader van het bevolkingsonderzoek)* • Endoscopische mucosaresectie (EMR)/submucosale dissectie (ESD)/intermusculaire dissectie (EID) • Endoscopische Full Thickness Resectie (EFTR) • Perorale endoscopische myotomie • Submucosal tunneling endoscopische resectie (STER) • Papillotomie (bilair of pancreas) • Ampullectomie • Dilatatie • Percutane endoscopische gastrostomie (PEG) plaatsing • EUS met interventie (bijv. fijne naald aspiratie (FNA) en <i>lumen apposing metal stent</i> (LAMS)) • Endoscopische coagulatie • Therapeutische enteroscopie • Barrett endotherapie (bijv. radiofrequente ablatie (RFA)) • Klieven Zenker-divertikel • Vacuümtherapie
*Vanwege de hoge kans op poliepectomie (>65%) is een coloscopie in het kader van het bevolkingsonderzoek te beschouwen als een therapeutische coloscopie. #Er is een aparte module ontwikkeld over het <u>beleid rondom endoscopische procedures</u>.		
<i>MKA-chirurgie en tandheelkunde</i>		

• Extractie gebitselement(en) • Parodontale behandeling • Plaatsen implantaat • Biopsie • Chirurgische verwijdering gebitselement(en) • Apexresectie • Sinusbodemelevatie • (Peri)implantaire chirurgie • Abces incisie • Geleidingsanesthesie • Cave: risico verhogende factoren *	• Mond(bodem) chirurgie • Osteotomie onderkaak (Bilaterale sagittale splijtingsosteotomie (BSSO)) • Osteotomie bovenkaak (Le Fort I osteotomie) • Bimaxillaire osteotomie • Corticotomie • Fracturen aangezicht, exclusief orbita • Bottransplantaties met extra oraal bot • Open kaakgewrichtschirurgie • Cranioplastiek • Kies- en tandextracties en overige chirurgische mondzorg ingrepen bij een of meer risico verhogende factoren *	• Orbitafracturen • Kaakreconstructie • Hoofd-hals oncologie • Weke delen chirurgie
*Zie <u>Richtlijn Antitrombotica</u> van KIMO (2025).		
<i>Neurochirurgie</i>		
	• <i>Carpal tunnel release</i> • Perifere zenuwchirurgie	• Intracraniële chirurgie • Open wervelchirurgie
<i>Neurologie</i>		

• Klinisch neurofysiologisch onderzoek (KNF): naald electro myografie (EMG) • Botuline toxine injecties (BTX) • Carpaal tunnel syndroom (CTS) injecties • Huidbiopsie	• Lumbaalpunctie • Spierbiopsie	
<i>Oogheelkunde</i>		
• Cataract operatie • Conjunctiva operaties • (Posterieure lamellaire) keratoplastieken • Huid (shaving/ biopten etc) • Behandelingen aan punctum en canaliculi. • Strabismuschirurgie • Retinachirurgie middels vitrectomie of middels extern herstel • Laserbehandelingen van cornea, lens, iris, corpus cillaire en retina • Cryochirurgie • Subtenon en druppel anesthesie • Retrobulbaire anesthesie	• Glaucoom implant • Ooglid chirurgie dieper dan de huid • Reconstructies met name waarbij gebruik gemaakt wordt van vrije huid, tarsus of conjunctiva • Chirurgie bij anophthalmische socket	• Orbita operaties • Ooglidchirurgie met openen van septum • Trabeculectomie • Traanwegchirurgie tot in de neus (externe en endonasale DCR/ traanwegprothesen)
<i>Orthopedie</i>		

Intra-articulaire injectie	- Schouder-, voet-, enkel-, en handchirurgie - Arthroscopie	- Open wervelchirurgie - Bekkenchirurgie - Knie- en heupchirurgie - Artroplastiek
<i>Plastische chirurgie</i>		
- Huidkankerexcisie - Handchirurgie	- Alle grote reconstructies - Vaatmalformaties - Weke delen chirurgie in het gelaat - Mammachirurgie	
<i>Radiologie</i>		
- Intraveneuze procedures - Cytologische puncties (inclusief ascites- en pleurapunctie) - Histologische punctie (waarbij afdrukken goed mogelijk is) - Centraal veneuze lijn (ongetunnelde) - Echografische / röntgenceleide gewrichtspunctie en injectie van medicatie in het gewricht - Barbotage	- Drainage vochtcollecties en opheffen afvloedbelemmering (onder andere Nefrostomie, abcesdrainage, ascitesdrainage, inclusief wissels) - Dubbel-J (JJ) katheter plaatsing (antegrade) - Getunnelde veneuze lijnen (PAC, Hickmann en Permacath) - Percutane endoscopische gastrostomie (PEG) wissel - Ablatie (radiofrequente ablatie (RFA), microwave, Cryo) in oppervlakkig orgaan - Shuntinterventies - Diagnostische lumbaalpunctie	- Intra-arteriële procedures (PTA/stentplaatsing/neuro interventies zoals IAT en EVAR abdominaal/thoracaal) - Echografische of CT-geleide diepe orgaanbiopsie (afdrukken punctieplaats niet mogelijk), nierbiopsie, leverbiopsie, miltbiopsie, botbiopsie, sommige wekedelen tumorbiopsie - RFA in diep orgaan - Galwegdrainage en -wissel - PEG-plaatsing - Transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) - Porta-embolisatie - Aneurysmatische botcyste (ABC) embolisatie
<i>Radiotherapie</i>		
	Primaire radiotherapie met brachytherapie	

Revalidatiegeneeskunde

- Botuline toxine injecties (BTX)
- Intramusculaire injecties
- Fenol voor zenuwblokkade
- Intra-articulaire injecties

Sportgeneeskunde

- Intra-articulaire injectie
- Intra compartimentele drukmeting
- Arteriële punctie

Thoraxchirurgie

- Longoperatie
- Mediastinoscopie
- Hartoperatie

Traumachirurgie

- Bekkenchirurgie

Urologie

• Diagnostische transurethrale endoscopie (excl. resectie of biopsie) • Dubbel-J (JJ) plaatsing (retrograde) • JJ-wissel • Suprapubische katheter (SPC) wissel • Nefrostomiekatheter (NSK) wissel	• Laparoscopische chirurgie (excl. partiële nefrectomie) • Urethraplastiek • Transurethrale blaas- en ureterchirurgie • Transurethrale prostaat laserchirurgie en electrochirurgie • Prostaatbiopsie • Plaatsen urologisch prothesemateriaal • Peniele ingrepen (circumcisie, kromstandcorrectie) • NSK-plaatsing • SPC-plaatsing	• Partiële nefrectomie (open/laparoscopisch) • Open transabdominale chirurgie • Percutane niersteen chirurgie • Scrotale chirurgie (excl. vasectomie) • Extraperitoneale nieroperatie

Bloedingsrisico is gedefinieerd als het product van:

- *de kans op een bloeding;*
- *het risico op schade van een eventuele bloeding (zoals moeilijk te behandelen, grote kans op schade en kans op ernstige schade).*

Periprocedureel beleid op basis van bloedingsrisico

Bij een selecte groep van ingrepen is er een laag bloedingsrisico. Hierbij kan de antistolling in principe worden gecontinueerd en is tijdelijk staken en/of overbruggen met laagmoleculair gewichtsheparine (LMWH) niet noodzakelijk.

Bij een ingreep met een intermediair of hoog bloedingsrisico dient het bloedingsrisico te worden afgewogen tegen de risico's op trombo-embolische complicaties, die afhankelijk zijn van de initiële indicatie van de antistolling, de duur van de onderbreking en de wijze van antistolling. In de eerder genoemde submodules worden voor de verschillende manieren van antistolling aanbevelingen gegeven over de vraag wanneer antistolling kan/moet worden gestaakt, wanneer deze kan worden hervat en wanneer overbrugging is geïndiceerd.

Trombo-embolie risico

Voor het bepalen van het trombo-embolie risico zijn vooral studies beschreven met betrekking tot het gebruik van VKA (zie tabel 2 en 3). Er wordt onderscheid gemaakt in een hoog (> 10%) en laag (< 10 %) risico.

Dit onderscheid is alleen relevant voor patiënten op VKA, omdat bij hen de keuze moet worden gemaakt al dan niet te overbruggen. Het risico op een nieuwe veneuze trombo-embolie wordt bepaald door het interval tussen de laatste veneuze trombo-embolie en de geplande ingreep. Zonder tromboseprofylaxe is het risico op een nieuwe trombose het hoogst in de eerste maand na de doorgemaakte trombose, na drie maanden is dit risico minder dan 10% en na zes maanden ongeveer 2%. Een hoog recidiefrisico is gedefinieerd als een maandelijks risico van hoger dan 10% en een laag recidiefrisico als lager dan 10%.

Tabel 2. Trombo-embolie risico bij een arteriële indicatie voor antistolling gebruik

Risico	Klinische status
Hoog risico (jaarlijks >10%)	• Geïsoleerd atriumfibrilleren, zonder klepgebrek, met CHA₂DS₂-VASc: 8 tot 9 • Geïsoleerd atriumfibrilleren met reumatische hartziekte • Atriumfibrilleren met mechanische hartklep • Atriumfibrilleren met recent (< 6 maanden) herseninfarct/TIA ongeacht de CHA₂DS₂-VASc-score • Bij biokleppen (inclusief TAVI) < 3 maanden geleden geplaatst, alleen op indicatie van de operateur • Mechanische hartklep in mitralis, tricuspidalis of pulmonalis positie • Aortamechanoprothesen met extra risicofactor in overleg met de operateur • Hartklepprothese (inclusief bioklep) met extra risicofactor * • Mechanische hartklep oud model: caged ball, tilting disc (Starr-Edwards, Björk-Shiley) • Intracardiale trombus • Recidiverend herseninfarct/TIA bij symptomatische ACI stenose
Laag risico (jaarlijks <10%)	• Geïsoleerd atriumfibrilleren, CHA₂DS₂-VASc: 0 tot 7 en geen recent (< 6 maanden) herseninfarct/TIA • Mechanische hartklep in aortapositie > 3 maanden geleden geplaatst zonder extra risicofactor * • Bioklep > 3 maanden geleden geplaatst • Recidiverend herseninfarct/TIA zonder additionele hoog risicofactor cardiale emboliebron (atriumfibrilleren, symptomatische, significante ACI stenose, antifosfolipidensyndroom) • Eenmalig herseninfarct/TIA
* Risicofactoren zijn: atriumfibrilleren, linker ventrikel ejectiefractie < 35%, voorgeschiedenis van trombo-embolie. Afkortingen: TIA: transient ischemic attack; TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation; VTE: Veneuze Trombo-Embolie; ACI: arteria carotis interna	

Tabel 3. Trombo-embolie risico bij antistolling gebruik met doorgemaakte veneuze trombo-embolie

1 maand risico	
Hoog risico (1 maand risico > 10%)	• < 3 maanden na initiële VTE • Recidief VTE onder stabiele antistolling (> 1 maand) • Recidief VTE bij eerdere tijdelijke onderbreking van antistolling (ook > 3 maanden laatste event) • Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie
Laag risico (1 maand risico < 10%)	• ≥ 3 maand na initiële VTE • > 3 maanden na eerste of recidief VTE en geen recidief onder antistolling

Werkwijze rondom de operatie/ingreep

Indien de indicatie voor een bepaalde operatie of ingreep is gesteld en de patiënt gebruikt enige vorm van antistolling, is tijdige afstemming rondom antistolling een vereiste. De Landelijke Transmurale Afspraak Antistolling biedt in dit kader een handleiding over de zorg rondom patiënten die antistolling gebruiken. Er dienen lokale afspraken te worden gemaakt en te worden vastgelegd wie verantwoordelijk is voor het instellen, eventuele tijdelijk onderbreken/overbruggen en herstarten van antistolling. Deze richtlijnmodule dient als basis voor het implementeren van deze afspraken. Bij alle interventies waarbij anesthesiologische zorg gegeven wordt is de anesthesioloog verantwoordelijk voor het antistollingsbeleid (zie Stap 2: Preoperatief anesthesiologisch onderzoek in de Richtlijn Perioperatief traject).

Het moet voor de patiënt duidelijk zijn bij wie ze terecht kunnen met vragen over het perioperatief antistollingsbeleid en dat ze betrokken worden in de besluitvorming. Voor informatie over samen beslissen, zie module Samen beslissen en informatievoorziening.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten die, in het kader van behandeling of preventie van arteriële of veneuze trombo-embolie worden behandeld met enige vorm van antistolling en een electieve operatie of ingreep dienen te ondergaan, lopen risico's op bloedingen. Bij het tijdelijk staken van de verschillende wijze van antistolling bestaat er een risico op trombo-embolische complicaties.

In deze overkoepelende richtlijnmodule over periprocedureel beleid zijn algemene adviezen opgenomen over het periprocedurele beleid bij patiënten die antitrombotische medicatie gebruiken. Het gaat hierbij om zogenoemde electieve of planbare procedures. Hierbij wordt specifiek ingegaan op het bepalen van het bloedingsrisico van de procedure, en het trombo-embolische risico bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken.

Methode

Voor het bepalen van het bloedingsrisico van de procedures die in Nederland worden uitgevoerd, heeft het cluster de indeling zoals deze in 2021 is opgesteld als uitgangspunt genomen. Deze indeling is toen gebaseerd op de richtlijn van de *American College of Chest Physicians* (Kearon, 2012) en de richtlijn over

antistolling vanuit het Kennisinstituut Mondzorg (KIMO, 2019). Deze indeling is voorgelegd aan alle relevante wetenschappelijke verenigingen, waarop zij – via het invullen van een vragenlijst - de mogelijkheid kregen om wensen voor aanpassingen door te geven. Op basis van de resultaten uit deze vragenlijst en verdere discussie is de verdeling van procedures naar bloedingsrisico's aangepast.

Samenvatting literatuur

Voor bovenstaande vraag/vragen is gezien de aard van de vragen geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschreven overwegingen. Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van:

- de resultaten van een vragenlijst die uitgezet is onder alle relevante stakeholders. Deze vragenlijst ging met name in op de indeling van de ingrepen naar bloedingsrisico, maar er was ook ruimte om input te geven op de andere onderdelen van de module;
- kennis uit de praktijk;
- internationale richtlijnen;
- niet-systematisch literatuuronderzoek.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid : 01-05-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301. Erratum in: Chest. 2012 Dec;142(6):1698-1704. PMID: 22315268; PMCID: PMC3278049.
Kennisinstituut Mondzorg (KIMO). Richtlijn Antitrombotica: bloedige ingrepen in de mondzorg, bij patiënten die antitrombotica gebruiken. 2025.

Periprocedureel beleid bij DOACs, inclusief lage dosis DOAC's

Uitgangsvraag

Wat is het optimale periprocedurele beleid bij patiënten die een lage dosis Directe Orale Anticoagulantia (DOACs) gebruiken en een electieve invasieve procedure ondergaan?

Aanbeveling

Onderbreek de DOAC behandeling niet bij patiënten met een vooraf geschat laag risico op bloedingen (zie tabel 3 in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling').

Onderbreek de DOACs bij patiënten met een vooraf geschat intermediair (tabel 2) of hoog bloedingsrisico (tabel 3) een of meer dagen voor de voorgenomen ingreep.

Geef bij onderbreken van de DOACs geen LMWH.

Herstart de DOACs, mits adequate hemostase is bereikt, bij intermediair bloedingsrisico 24 uur na einde van de operatie/interventie worden herstart; bij hoog bloedingsrisico 48 tot 72 uur na einde van de operatie/interventie.

Geef profylactisch LMWH, zolang er nog niet herstart kan worden met therapeutische antistolling.

Bekijk de beslisboom van de Landelijke Afspraak Transmurale Antistollingszorg: <https://lta-antistollingszorg.nl/>.

Overwegingen

In de afgelopen 5 jaren zijn er twee RCT's verschenen naar het periprocedurele beleid rondom DOAC's: In een studie van Birnie (2018) werden patiënten met atriumfibrilleren en CHA2DS2-VASc-score ≥ 2 , die een implantatie van een pacemaker of inwendige defibrillator ondergingen, gerandomiseerd naar voortzetten versus onderbreken van een DOAC (dabigatran, rivaroxaban of apixaban). De hypothese vooraf was dat het aantal bloedingen in de groep die doorgingen met de DOAC 40% hoger zou zijn. Na inclusie van 590 patiënten werd de studie gestaakt omdat een tussentijdse analyse te zien gaf dat er geen statistisch verschil in het optreden van bloedingen tussen beide groepen zou optreden bij voortzetten van de studie. De mediane tijd tussen pre- en postoperatieve DOAC doses was 12 uur; in de onderbroken arm bedroeg deze mediane tijd 72 uur. Een klinisch significant pockethematoom trad op bij 7 van de 328 (2,1%; 95% BI: 0,9 tot 4,3) patiënten in de voortgezette DOAC-arm en 7 van 334 (2,1%; 95% BI: 0,9 tot 4,3) patiënten in de onderbroken DOAC-arm ($p=0,97$). Complicaties traden zelden op en omvatten 1 herseninfarct en 1 symptomatische pericardiale effusie in elke arm. De resultaten suggereren dat beide benaderingen - continueren of tijdelijk onderbreken van de DOAC - een goede optie is voor vergelijkbare patiënten als zij een implantatie van een pacemaker of inwendige defibrillator ondergaan.

In een andere studie van Nakamura (2019) werden 846 patiënten met niet valvulair atriumfibrilleren gerandomiseerd naar onderbreken van DOAC's of doorgaan met DOAC's voorafgaande aan een ablatie op

de dag van de procedure. Het primaire eindpunt, een combinatie van symptomatische trombo-embolie en of bloeding binnen 30 dagen na de ablatie, kwam voor in 0,7% bij de groep die met de DOAC's doorgingen (1 TIA en 2 majeure bloedingen) en in 1,2% bij de groep die tijdelijk stopten met de DOAC's (1 TIA en 4 majeure bloedingen) ($p = 0,48$). De incidentie van majeure respectievelijk kleine bloedingen was vergelijkbaar tussen de twee groepen (0,5% versus 0,9%, $p=0,35$; 5,9% versus 5,4%, $p= 0,75$).

Deze resultaten suggereren dat beide benaderingen - continueren en tijdelijk onderbreken van de DOAC - leidt tot een laag en vergelijkbaar risico van symptomatische trombo-embolie en majeure bloeding en dus geschikt is periprocedurele antistolling bij patiënten met AF die een katheter-ablatie ondergaan.

Voor deze studie geldt dat voorafgaand geen groepsgrootte berekening was gedaan om een significant verschil tussen beide groepen aan te tonen, waardoor de graad van bewijs in deze studie laag is.

Een derde cohort studie onderzocht een vooraf gedefinieerd periprocedureel protocol in 3007 patiënten met atriumfibrilleren, die een electieve operatie of invasieve procedure ondergingen, van wie 1257 (41,8%) apixaban; 668 (22,2%) dabigatran en 1082 (36,0%) rivaroxaban (Douketis, 2019). De DOAC-regimes werden gedurende 1 dag weggelaten vóór een procedure met laag bloedingsrisico en 2 dagen vóór een procedure met hoog bloedingsrisico. De DOAC-regimes werden 1 dag na een procedure met laag bloedingsrisico en 2 tot 3 dagen hervat na een procedure met hoog risico op bloedingen. Periprocedurele LMWH toediening werd niet toegepast net zomin als het meten en handelen op basis van preoperatieve stollingstesten. Een hoog bloedingsrisico procedure was nodig bij 1007 patiënten (33,5%). De 30-daagse incidentie van postoperatieve ernstige bloedingen was 1,35% (95% BI: 0% tot 2,00%) in het apixaban-cohort, 0,90% (95% BI: 0% tot 1,73%) in het dabigatran-cohort en 1,85% (95% BI: 0% tot 2,65%) in het rivaroxaban-cohort. Een arteriële trombo-embolische complicatie trad op bij 0,16% (95% BI: 0% tot 0,48%) in het apixaban-cohort, bij 0,60% (95% BI: 0% tot 1,33%) in het dabigatran cohort en bij 0,37% (95% BI: 0% tot 0,82%) in het rivaroxaban cohort. Bij patiënten met een procedure met een hoog bloedingsrisico waren de percentages ernstige bloedingen 2,96% (95% BI: 0% tot 4,68%) in het apixaban-cohort en 2,95% (95% BI: 0% tot 4,76%) in het rivaroxaban cohort. Deze resultaten suggereren dat een perioperatieve managementstrategie, zonder heparineoverbrugging of bepalen van stollingstesten bij patiënten met atriumfibrilleren die een DOAC gebruiken en electieve chirurgie of een invasieve procedure ondergaan, geassocieerd is met een laag risico van ernstige bloedingen en arteriële trombo-embolie.

Is het noodzakelijk om DOAC's te onderbreken bij een electieve operatie of ingreep?

De noodzaak om te staken en een eventueel tijdsinterval voor het staken van de therapeutische dosering DOAC wordt bepaald op basis van de volgende overweging: op basis van de farmacotherapeutische kinetiek, inclusief het effect van een verminderde nierfunctie, en het bloedingsrisico wordt een tijdsinterval aangehouden van ongeveer tweemaal de halfwaardetijd (bij ingrepen met laag bloedingsrisico) tot viermaal de halfwaardetijd (ingrepen met hoog bloedingsrisico). De renale klaring per DOAC middel en de halfwaardetijd bij verschillende nierfuncties is weergegeven in *tabel 1*.

Tabel 1. Halfwaardetijd DOAC bij verschillende nierfuncties

eGFR	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Renale klaring	~ 80%	~25%	~33%	~30 tot 50%
≥ 80	~ 13 uur	12 uur *	~ 8,5 uur	10~14 uur
≥ 50-80	~ 15 uur	Geen gegevens	~ 9 uur	Geen gegevens
≥ 30-50	~ 18 uur	Geen gegevens	~ 9,5 uur	Geen gegevens
≥ 15-30		Geen gegevens #	~ 9.5 uur	Geen gegevens #

eGFR: glomerulaire filtratie snelheid (CKD-EPI)

** alleen van gezonde vrijwilligers zijn data bekend*

Dabigatran is gecontra-indiceerd bij een klaring onder de 30 ml/min

Niet aanbevolen bij ernstige nierinsufficiëntie (stadium IV of V; creatinine klaring <30 ml/min)

Noodzaak tot overbrugging periprocedureel?

In tegenstelling tot vitamine K antagonisten is periprocedurele overbruggingstherapie met LMWH niet nodig bij gebruik van een DOAC. De reden hiervoor is dat een DOAC ongeveer een vergelijkbare korte halfwaardetijd heeft als een LMWH.

Preprocedurele evaluatie patiënt op een DOAC

Het periprocedurele beleid is afhankelijk van de DOAC, bloedingsrisico operatie/ ingreep (inclusief eventuele anesthesietechniek) en nierfunctie. Indien geen recente nierfunctie bekend is (maximaal 12 maanden bij gezonde patiënten, maximaal drie maanden bij patiënten ouder dan 75 jaar) of patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinine klaring minder dan 60 ml/min) moet deze preoperatief bepaald worden.

Tijdstip stoppen DOAC voorafgaand aan operatie/ingreep

Voor het onderscheid van het bloedingsrisico per operatie/ingreep wordt verwezen naar *tabel 3* in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling'.

Ingrepen met laag bloedingsrisico

Voor operaties/ingrepen met een laag bloedingsrisico hoeven DOAC's niet gestaakt te worden.

Ingrepen met intermediair bloedingsrisico

Bij normale nierfunctie en een intermediair bloedingsrisico van de operatie: DOAC tenminste 24 uur van tevoren staken (~2 keer de halfwaardetijd van de DOAC) of wel minimaal tijdsinterval tussen laatste inname DOAC en ingreep moet 24 uur zijn. Zie tabel 3 voor de tijdsintervallen bij een afgenomen nierfunctie. Dit geldt ook voor patiënten met een hoog trombo-embolie risico (tabel 1 en 2 in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling').

Tabel 2. Intermediair bloedingsrisico en pre-operatie/ingreep tijdsinterval stoppen DOAC bij verschillende nierfuncties

eGFR	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
≥ 80	24 uur	24 uur	24 uur	24 uur
≥ 50 tot 80	36 uur	24 uur	24 uur	24 uur
≥ 30 tot 50	48 uur	24 uur	24 uur	24 uur
< 30	*	36 uur	36 uur	36 uur

eGFR: glomerulaire filtratie snelheid (CKD-EPI)

** Dabigatran is gecontra-indiceerd bij een klaring van < 30 mL/min*

Ingrepen met hoog bloedingsrisico

Voor operaties/ingrepen met een hoog bloedingsrisico en normale nierfunctie wordt de DOAC 48 uur voor de operatie/ingreep gestaakt (~4 keer de halfwaardetijd van de DOAC) of wel minimaal tijdsinterval tussen laatste inname DOAC en ingreep moet 48 uur zijn. Zie tabel 2 voor de tijdsintervallen bij afgenomen nierfunctie. Dit geldt ook voor patiënten met een hoog trombo-embolie risico (tabel 1 en 2 in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling').

Tabel 3. Hoog bloedingsrisico en pre-operatie/ingreep tijdsinterval staken DOAC bij verschillende nierfuncties

eGFR	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
≥80	48 uur	48 uur	48 uur	48 uur
≥50-80	72 uur	48 uur	48 uur	48 uur
≥30-50	96 uur	48 uur	48 uur	48 uur
< 30	*	48 uur	48 uur	48 uur

** Dabigatran is gecontra-indiceerd bij een creatinine klaring van < 30 ml/min*

Herstarten DOAC

Operaties/ingrepen met intermediair bloedingsrisico

Bij herstarten van een DOAC in therapeutische dosering moet een afweging worden gemaakt tussen het risico op trombo-embolie en het risico op nabloedingen. Geadviseerd wordt om de DOAC 24 uur na de operatie te hervatten, mits adequate hemostase is bereikt. Indien er een noodzaak is voor preventie van veneuze trombo-embolie na de operatie/ingreep (bijvoorbeeld bij immobilisatie) moet de gebruikelijke veneuze tromboseprofylaxe met laag of intermediair gedoseerd LMWH worden toegepast tot het hervatten van de DOAC.

Er zijn geen data bekend die het effect en de veiligheid van een profylactische dosering van een DOAC na een operatie of ingreep aantonen voor preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten met atriumfibrilleren en al preoperatief DOAC gebruik; geef LMWH voor veneuze tromboseprofylaxe.

Operaties/ingrepen met hoog bloedingsrisico

Bij herstarten van een DOAC in therapeutische dosering moet een afweging worden gemaakt tussen het risico op trombo-embolie en het risico op nabloedingen. Hervatten van volledige antistolling binnen 48 uur na hoog bloedingsrisico ingrepen is geassocieerd met een 3 tot 20% incidentie van majeure bloedingen (Spyropoulos, 2006; Jaffer, 2005; Dunn, 2007).

Geadviseerd wordt om de DOAC 48 uur na de ingreep te hervatten bij een hoog trombo-embolie risico (tabel 1 en 2 in de module '[Periprocedureel beleid bij antistolling](#)'), mits adequate hemostase is bereikt. Hervat de DOAC 72-uur na de ingreep bij een laag trombo-embolie risico mits adequate hemostase is bereikt. Indien er een noodzaak is voor preventie van veneuze trombo-embolie na de ingreep (bijvoorbeeld immobilisatie) kan gedurende de periode tot hervatten van de DOAC de gebruikelijke veneuze tromboseprofylaxe met laag of intermediair gedoseerd LMWH worden toegepast.

Er zijn geen data bekend die het effect en de veiligheid van een profylactische dosering van een DOAC na een operatie of ingreep aantonen voor preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten met atriumfibrilleren en al preoperatief DOAC gebruik; geef LMWH voor veneuze tromboseprofylaxe.

Spoed operatie/ingreep tijdens DOAC gebruik

Indien een spoed operatie/ingreep moet plaatsvinden, moet de DOAC direct gestopt worden. Indien de medische noodzaak het toelaat moet de operatie of ingreep 12-uur - en bij voorkeur 24-uur na de laatste DOAC tablet worden uitgesteld. Overweeg een kwantitatieve DOAC spiegel bepaling uit te voeren. Er wordt verwezen naar de module beleid bij bloedingen of spoedoperaties onder DOAC's.

Routine bepalingen van kwalitatieve en kwantitatieve laboratoriumtesten wordt bij een spoed operatie/ingreep, die geen uitstel toelaat, niet geadviseerd. APTT en PT geven geen absolute betrouwbaarheid over de mate van antistollend effect van de DOAC's, terwijl de kwantitatieve testen te lang tijd in beslag nemen.

Spinaal/epiduraal anesthesie en DOAC

Hiervoor wordt verwezen naar de Richtlijn Neuraxisblokkade en Antistolling. Inclusief: perifere zenuw en interventionele pijntechnieken.

De module '[Communicatie met patiënten](#)' gaat uitgebreider in op wat patiënten die met antistolling behandeld worden belangrijk vinden in de informatievoorziening en besluitvorming.

Lage dosis DOACs

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria. Hierdoor konden er geen conclusies opgesteld worden over het effect van het continueren dan wel stoppen van de behandeling met een lage dosis DOAC op de cruciale uitkomsten bloeding en belangrijke uitkomsten veneuze trombo-embolie in patiënten die electieve chirurgie of een ingreep ondergaan.

Alleen de Richtlijn *Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs Joint ESAIC/ESRA guidelines* uit 2022 (Kietaihl, 2022) geeft adviezen omtrent het stoptermijnbeleid van lage dosis DOAC. Bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico adviseert Kietaihl (2022) voor het staken van de behandeling met lage dosis DOACs een tijdsinterval van twee keer de halfwaardetijd van de lage dosis DOAC. De werkgroep is van mening dat voor het staken van lage dosis DOAC bij ingrepen met een intermediair bloedingsrisico een tijdsinterval van een keer de halfwaardetijd volstaat. Echter, de clusterleden constateren tegelijkertijd dat het adviseren van

een afwijkende stoptermijn voor een lage dosis DOAC in de klinische praktijk verwarrend kan werken en hiermee de patiëntveiligheid van patiënten met een DOAC negatief kan beïnvloeden. Omdat bij patiënten die een lage dosis DOAC gebruiken het risico op het optreden van een veneuze trombo-embolie bij het staken dermate klein is, is het te rechtvaardigen om de stoptermijn te verlengen naar de stoptermijnen van de therapeutische dosis DOAC.

De clusterleden besluiten dat voor lage dosis DOAC dezelfde stoptermijnen gehanteerd kunnen worden als voor de therapeutische dosis DOAC, dus ook rekening houdend met een mogelijke verlengde stoptermijn bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Dit geldt voor zowel interventies met een intermediair bloedingsrisico als interventies met een hoog bloedingsrisico. Bij interventies met een laag bloedingsrisico kan de (lage dosis) DOAC gecontinueerd worden.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria. De overall kwaliteit van bewijs kon daarom niet bepaald worden.

Spoed operatie/ingreep tijdens DOAC gebruik

Voor het beleid bij spoedingrepen/semi-electieve ingrepen, zie de module over beleid bij bloeding of spoedingreep bij DOACs.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Het rapport van Stichting Harteraad (2024) over behoeftes van mensen die antistollingsmedicatie gebruiken beschrijft dat patiënten behoefte hebben aan een eenduidig 'antistollingsplan' rondom een operatie of ingreep. Dit houdt in dat patiënten duidelijke instructies omtrent (eventueel) stoppen en hervatten wensen. Door de tijdsintervallen tussen de verschillende doseringen van de DOAC's en de operatie/ingreep gelijk te trekken wordt het risico op medicatiefouten qua stoppen voorafgaand aan een interventie of operatie geminimaliseerd en tegemoet gekomen aan de wensen van de patiënt voor een eenduidig beleid rondom een operatie/ingreep.

Kostenaspecten

Het al dan niet onderbreken van een DOAC heeft geen negatieve gevolgen voor de kosten. Er zijn geen kosteneffectiviteit studies bekend.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Het al dan niet onderbreken van een DOAC heeft geen effect op de gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Het al dan niet onderbreken van een DOAC, afhankelijk van het bloedingsrisico, lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren te voorzien.

Duurzaamheid

In de keuze tussen het onderbreken of continueren van een DOAC speelt duurzaamheid geen rol.

Haalbaarheid

Door standaardisatie van de stopmomenten is de interventie haalbaar in de dagelijkse praktijk. Daarnaast sluiten de huidige adviezen voor perioperatief onderbreken van een lage dosis DOAC aan bij de zorg die reeds geïmplementeerd is voor patiënten die een volledige (therapeutische) dosis DOAC krijgen. De aanbevelingen lijken daardoor haalbaar te zijn in de praktijk.

Onderbouwing

Achtergrond

Direct Oral Anticoagulants (DOACs) include factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban and edoxaban) and the direct thrombin inhibitor (dabigatran). For patients undergoing surgery or intervention, it must first be determined whether stopping a DOAC is necessary, taking into account the risk of (re)thrombosis due to discontinuation of anticoagulation on the one hand and the risk of bleeding on the other. This module focuses on both the low-dose DOACs and the therapeutic dose.

Samenvatting literatuur

Description of studies

No studies could be included in the analysis of the literature.

Results

No studies could be included in the analysis of the literature.

Summary of Findings

No studies could be included in the analysis of the literature.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the effects of interrupting low-dose DOAC-therapy in patients undergoing elective surgery/procedure, compared to continuing the low-dose DOAC-therapy perioperatively?*

Table 1. PICO

Patients	Patients using low-dose DOAC-therapy* (as preventive measure) undergoing elective surgery/procedure
Intervention	Interrupting low-dose DOAC-therapy
Control	Continuing low-dose DOAC-therapy
Outcomes	Venous thromboembolism (VTE) perioperatively or ≤ 30 days postoperatively, arterial thromboembolism (ATE) perioperatively or ≤ 30 days postoperatively, major bleeding perioperatively or ≤ 30 days postoperatively, clinical relevant non-major bleeding perioperatively or ≤ 30 days postoperatively, 30-day mortality
Other selection criteria	Study design: systematic reviews (and guidelines) Other criteria: focusing on >1 type of procedure/surgery, assessment of risk of bias of the individual studies, description of in- and excluded studies and complete search strategy

**Low-dose DOACs was defined as:*

- *Dabigatran: first day 1dd 110 mg, thereafter 2dd 110 mg or 1dd 220 mg*
- *Rivaroxaban: dosage depends on indication à 1dd 10 mg or 2dd 2.5 mg*
- *Apixaban: 2dd 2.5 mg*

***Not including patients using low-dose DOACs because of impaired renal function and low body weight*

Relevant outcome measures

The guideline panel considered major bleeding, clinical relevant non-major bleeding and VTE as critical outcome measures for decision making; and ATE and overall mortality as important outcome measures for decision making.

The guideline panel defined the outcome measures as follows:

- Major bleeding: fatal bleeding, and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin levels of 1.24 mmol/L (20 g/L or greater) or more, or leading to a transfusion of 2 U or more of whole blood or red cells, as defined by International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH; Schulman, 2005).
- Clinical relevant non-major bleeding: Any sign or symptom of hemorrhage (e.g., more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for the ISTH-definition of major bleeding but does meet at least one of the following criteria:
 - requiring medical intervention by a healthcare professional;
 - leading to hospitalization or increased level of care;
 - prompting a face to face (i.e., not just a telephone or electronic communication) evaluation (Kaat, 2015).

A priori, the guideline panel did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined a risk difference of 3% as a minimal clinically (patient) important difference for all outcome measures.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2019 until July 11th 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 630 hits (423 guidelines, 207 systematic reviews).

Systematic reviews were selected based on the following criteria:

- Comparison between interruption vs continuation of low-dose DOAC-therapy in patients undergoing elective surgery/procedure.
- Focusing on >1 type of procedure/surgery.
- Assessment of risk of bias of the individual studies.
- Description of in- and excluded studies.
- Complete search strategy.

Initially, four studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and no study was included.

Besides, guidelines were checked whether recommendations on periprocedural management on low-dose DOAC therapy were included. Initially, ten guidelines were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nine guidelines were excluded and one guideline was included (Kietaibl, 2022). This guideline cannot be included in analysis of the literature, but will be described in the evidence to decision framework (see 'overwegingen').

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid : 01-05-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

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

Birnie, D. H., Healey, J. S., Wells, G. A., Ayala-Paredes, F., Coutu, B., Sumner, G. L., ... & Eikelboom, J. (2018). Continued versus. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). European heart journal, 39(44), 3973-3979.

Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Duncan, J., Carrier, M., Le Gal, G., Tafur, A. J., ... & Lee, A. Y. (2019). Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. JAMA internal medicine, 179(11), 1469-

1478.

- Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the prospective peri-operative enoxaparin cohort trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2211–8.
- EHRA, Heidbuchel H, Verhamme P, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal.* 2013;34(27):2094-2106;DOI: 10.1093/eurheartj/eh134.
- Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, Baldessin L, Racagni G, Corsini A, Bellosta S. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res.* 2018 Sep;135:60-79. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.016. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30040996.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011;123(13):1436–50.
- Jaffer AK, Ahmed M, Brotman DJ, et al. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis.* 2005;20(1):11–6.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015 Nov;13(11):2119-26. doi: 10.1111/jth.13140. PMID: 26764429.
- Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, Schlimp CJ, Vandermeulen E, Volk T, von Heymann C, Wolmarans M, Afshari A. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2022 Feb 1;39(2):100-132. doi: 10.1097/EJA.0000000000001600. PMID: 34980845.
- KIMO, Kennisinstituut mondzorg – antitrombotica: <https://www.hetkimo.nl/richtlijnen/antitrombotica/introductie/>.
- Nakamura, K., Naito, S., Sasaki, T., Take, Y., Minami, K., Kitagawa, Y., ... & Yamashita, E. (2019). Uninterrupted versus interrupted periprocedural direct oral anticoagulants for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized single-centre study on post-ablation thrombo-embolic and haemorrhagic events. *Ep Europace*, 21(2), 259-267.
- Pollack CV et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.
- Samama MM, Meddahi S, Samama CM. Pharmacology and laboratory testing of the oral xa inhibitors. *Clin Lab Med.* 2014;34(3):503–17.
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x. PMID: 15842354.
- Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1246–52.

Periprocedureel beleid VKA

Uitgangsvraag

Wat is het optimale periprocedurele beleid bij patiënten die vitamine K antagonisten (VKA) gebruiken en een electieve invasieve procedure ondergaan?

Aanbeveling

Onderbreek de VKA behandeling niet bij patiënten met een vooraf geschat laag risico op bloedingen (zie tabel 3 in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling').

Bepaal het tromboembolierisico voorafgaand aan een operatie of ingreep: hoog of laag risico (zie tabel 1 en 2 in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling' arterieel trombo-embolie risico en Risico Veneus trombo-embolie risico) en leg dit vast in de status.

Geef patiënten met een vooraf geschat laag risico op trombo-embolie geen overbruggingsbehandeling.

Geef patiënten, die VKA gebruiken, met een vooraf geschat hoog risico op trombo-embolie overbruggingsbehandeling met therapeutische dosering LMWH.

Continueer bij patiënten die VKA gebruiken en een pacemaker of ICD wissel of- implantatie ondergaan, de VKA behandeling, mits de therapeutische INR lager is dan 3,0.

Geef een patiënt die in aanmerking komt voor periprocedurele overbruggingsbehandeling LMWH of ongefractioneerde heparine (UFH) in therapeutische doseringen.

Houd bij overbrugging met therapeutische doseringen LMWH een interval van minimaal 24-uur bij eenmaal daagse dosering en 12 uur bij tweemaal daagse dosering aan tussen de laatste gift LMWH en de interventie.

Staak de heparine minimaal vier uur preoperatief indien men kiest voor intraveneuze ongefractioneerde heparine.

Geef bij overbrugging met therapeutische doseringen LMWH of UFH de eerste gift postprocedureel tenminste 24-uur na de ingreep. Overweeg om bij een zeer hoog TE risico (dubbele mechanische hartklep of mechanische klep met bijkomende risicofactoren) herstart 12 uur na de ingreep.

Geef bij ingrepen met een verhoogd bloedingsrisico de eerste gift therapeutische dosering LMWH postprocedureel tenminste 48-uur na de operatie/ingreep.

Houd, indien voor intraveneuze ongefractioneerde heparine wordt gekozen, een interval tussen de ingreep en het herstarten van de ongefractioneerde heparine van tenminste 24-uur aan.

Geef profylactisch LMWH zolang er nog niet herstart kan worden met therapeutische antistolling.

Bekijk de beslisboom van de Landelijke Afspraak Transmurale Antistollingszorg: <https://lta-antistollingszorg.nl/>.

Overwegingen

Sinds 2004 zijn er enkele prospectieve niet gerandomiseerde cohortstudies verschenen die de overbruggingsbehandeling met LMWH hebben geëvalueerd. De eerste studie uitgevoerd door Douketis betrof 650 patiënten, die langdurig VKA gebruikten en een chirurgische of invasieve ingreep ondergingen (Douketis, 2004). Enkele dagen voor de ingreep werd de behandeling met VKA gestaakt en gestart met LMWH in therapeutische dosering (dalteparine 100 IE/kg, 2 dd). De laatste preoperatieve gift was 12 uur voor de ingreep. Afhankelijk van het vooraf ingeschatte postoperatieve bloedingsrisico vond herstart van LMWH plaats: bij een hoog risico op postoperatieve bloedingen werd er geen LMWH herstart, maar wel hervatten van de VKA (dezelfde avond of volgende dag). Bij een lager ingeschat bloedingsrisico werd 24 uur postoperatief LMWH herstart (100 IE/kg, 2 dd), totdat met VKA het INR-streefniveau weer was bereikt. Stratificatie van het bloedingsrisico vond plaats door de operateur, en dus niet op basis van vooraf opgestelde criteria. Tijdens een gemiddelde follow-up van 13 dagen trad bij 0,62% een trombo-embolische gebeurtenis op en bij 0,92% een bloedings-complicatie. Deze uitkomsten impliceren een veilige en effectieve strategie; bedenk echter dat slechts 215 van de 650 patiënten een kunsthartklep had. Van deze groep van patiënten betrof het in meer dan de helft van de gevallen een kunstklep in de aortapositie, met derhalve een laag trombo-embolie risico. Een gevreesde complicatie van onderbreking van de antistollingsbehandeling is het optreden van kunstkleptrombose. De gemiddelde follow-up periode van 13 dagen is te kort om deze complicatie waar te nemen; doorgaans treedt kunstkleptrombose pas op na enkele weken.

Kovacs (2004) evalueerde het gebruik van LMWH (dalteparine) in 224 patiënten, waarvan 112 met een kunstklep en 112 met atriumfibrilleren. Het antistollingsprotocol verschilt op een belangrijk punt met de eerstgenoemde studie (Kovacs, 2004). Eén dag voor de operatie kreeg de patiënt slechts een halve therapeutische dosis LMWH toegediend. Een dag na de operatie werd weer gestart met een therapeutische dosis LMWH. Bij een tevoren ingeschat hoog risico op postoperatieve bloeding werd postoperatief gestart met een vaste dosis van 5000 IE LMWH per dag. Ook in deze studie waren er geen vooraf opgestelde criteria voor de indeling van het bloedingsrisico. Het overige studieprotocol komt overeen met dat van de eerst genoemde studie. Tijdens de follow-up van drie maanden trad bij acht patiënten (3,6%) een trombo-embolische complicatie op. Echter bij vijf patiënten betrof het een myocardinfarct en bij één patiënt diepe veneuze trombose; een cardiale emboliebron is dan minder waarschijnlijk, respectievelijk uitgesloten. Tevens dient vermeld te worden dat zes van de acht genoemde trombo-embolische complicaties postoperatief plaatsvonden, nadat VKA was gestopt of nog niet was herstart in verband met perioperatieve bloedingsproblemen. Er traden 15 (6,7%) majeure bloedingscomplicaties op, waarvan acht peroperatief of binnen zes uur na afloop van de ingreep, nog voordat LMWH was herstart. Twee bloedingscomplicaties ontstonden vier weken na de ingreep; een relatie met LMWH lijkt niet waarschijnlijk.

Spyropoulos (2006) beschreef een cohort van 901 patiënten die een invasieve ingreep onderging (Spyropoulos, 2006). Bij 720 patiënten werd rondom de ingreep overbrugd met LMWH, de overige 121 patiënten kregen intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH). De overbruggingsprotocollen voor LMWH en UFH worden niet beschreven. Er zijn dus geen gegevens over de tijdsintervallen van starten en stoppen

van de LMWH of UFH. Majeure bloedingen traden op in 5,5% van de patiënten die werden overbrugd met UFH versus 3,3% van de patiënten die LMWH kregen toegediend. De timing van de eerste postoperatieve gift heparine was niet voorspellend voor het optreden van bloedingen. De bloedingen traden gemiddeld zeven dagen na de interventie op. Niemand in de UFH groep (n=164) had een trombo-embolische event en zes in de LMWH groep (n=668) had een trombo-embolisch event. Echter de patiënten die overbrugd werden met UFH hadden vaker een arteriële indicatie voor de antistolling, zoals mechanische hartkleppen.

In 2009 verscheen een cohort studie van Pengo. Risicofraterificatie vond plaats op basis van het vooraf ingeschatte trombo-embolie risico (Pengo, 2009). Patiënten met een mechanische mitralisklep, mono-leaflet aortaklepprothese, aortaklepprothese met eerdere trombo-embolie of boezemfibrilleren en veneuze trombose in de voorafgaande drie maanden werden geclassificeerd als hoog risico. Alle andere patiënten werden geclassificeerd als laag of intermediair risico, dus ook de patiënten met een bi-leaflet aortaklep. De patiënten met hoog risico werden overbrugd met therapeutische doseringen LMWH (70 anti-factor Xa eenheden per kg lichaamsgewicht, 2dd); patiënten met intermediair of laag risico kregen een lagere dosering LMWH (57 anti factor Xa eenheden per kg lichaamsgewicht, 1dd). De laatste preoperatieve gift LMWH werd tenminste 12 uur voor de ingreep toegediend. De dag ná de ingreep (of tenminste 12 uur daarna) werd de LMWH herstart. Er werden 1262 procedures geanalyseerd; een kwart van de patiënten werd geclassificeerd als hoog risico en werd overbrugd met therapeutische dosering LMWH. In deze groep trad bij 0,4% een majeure bloedingscomplicatie op en bij 2,7% een mineure bloedingscomplicatie. Driekwart van de patiënten werd vooraf ingeschat als laag of intermediair risico en kreeg laag gedoseerd LMWH toegediend. In deze groep trad gedurende de follow up geen trombo-embolische complicatie op en bij 0,7% een bloedingscomplicatie.

In 2009 werd een studie van Daniels gepubliceerd (Daniels, 2009). De patiëntenpopulatie bestond uit 556 patiënten met een mechanische hartklep (372 aortaklep, 136 mitralisklep en 48 dubbelklep). De patiënten met een mechanische aortaklep werden niet overbrugd. Bij alle andere patiënten werd bij voorkeur overbrugd met LMWH. Een klein deel (6%) kreeg ongefractioneerde heparine. Indien LMWH werd gebruikt, werd de laatste preoperatieve gift 24 uur voor de ingreep toegediend. De eerste postoperatieve gift werd na 24 uur toegediend. Binnen de follow up periode van drie maanden trad bij vijf patiënten (0,9%) een trombo-embolie op. Majeure bloeding trad op bij 3,6% van de patiënten; de incidentie van deze bloedingen verschilde niet significant tussen de overbrugging strategieën met ongefractioneerde heparine, LMWH of geen overbrugging.

Birnie (2013) publiceerde een gerandomiseerde studie die twee antistollingsregimes rondom pacemakerimplantatie of -wissel vergeleken (Birnie, 2013). De patiënten die vitamine K antagonisten door gebruikten tijdens de implantatie hadden een streef-INR kleiner dan 3,0. De patiënten bij wie de VKA werd onderbroken, werden overbrugd met LMWH of ongefractioneerde heparine. Het interval tussen de laatste gift LMWH en de pacemakerimplantatie bedroeg 24 uur; de ongefractioneerde heparine werd vier uur tevoren gestaakt. Na de procedure werd de LMWH of ongefractioneerde heparine na 24 uur weer hervat. De INR van de patiënten die VKA door gebruikten, bedroeg 2,3; de INR van de patiënten die overbrugde met een heparine bedroeg 1,2. De primaire uitkomstmaat (het ontstaan van een pocket hematoom) trad op bij 12 van de 343 patiënten (3,5%) die VKA door gebruikten en bij 54 van de 338 patiënten (16%) bij wie de

antistolling onderbroken was en tijdelijk heparine was toegediend ($p < 0,01$). Deze studie laat zien dat het veilig is om VKA te continueren bij een pacemakerwissel of -implantatie, indien de streef-INR kleiner is dan 3,0.

In 2015 is de BRIDGE-trial gepubliceerd, waarin 1884 patiënten met boezemfibrilleren die VKA gebruikten en een geplande ingreep ondergingen, gerandomiseerd werden voor perioperatieve overbrugging met LMWH of placebo (Douketis, 2015). De LMWH werd drie dagen voor de ingreep gestart; de laatste gift werd 24 uur voorafgaand aan de ingreep toegediend. Bij een ingreep met een laag bloedingsrisico werd de LMWH na 12 tot 24 uur herstart. Bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico werd de LMWH na 48 tot 72 uur herstart. Meer dan 60 % van de patiënten had een CHADS-score van 0 tot 2 en slechts 3% van de patiënten had een CHADS-score van 5 of hoger. Het aantal trombo-embolische complicaties verschilde niet tussen de twee groepen (0,3% in de overbruggingsgroep en 0,4% in de placebogroep). Wel was er een significant verschil in het aantal majeure bloedingscomplicaties; 3,2% in de overbruggingsgroep versus 1,3% bij de patiënten die niet overbrugd werden. Deze studie laat zien dat voor patiënten met een laag en intermediair risico op trombo-embolie, die periprocedureel overbrugd worden met LMWH er geen daling optreedt van het aantal trombo-embolieën. Deze strategie gaat wel gepaard met een verhoogd aantal bloedingen. De patiënten met het hoogste trombo-embolierisico (CHADS-score 5 en 6) waren ondervertegenwoordigd in de studie; wellicht heeft deze groep wel baat bij een overbruggingsstrategie met LMWH.

In een meta-analyse van Sun (2016) werd de effectiviteit en veiligheid nagegaan van het continueren van VKA vergeleken met tijdelijk onderbreken ervan en heparine-overbruggende therapie tijdens pacemakerimplantatie. In totaal werden 941 patiënten uit 4 gerandomiseerde studies betrokken. Het bloedingsrisico bij patiënten die VKA rond de procedure door gebruikten was lager dan degenen die de VKA onderbraken en overbrugging met heparine kregen (RD -0,08, 95% BI -0,17 tot 0,02, $p < 0,05$). Er was geen significant verschil in risico op een herseninfarct of TIA (RD 0, 95% BI -0,01 tot 0,02, $p = 1,00$).

In een andere meta-analyse vergeleek Baumgartner (2019) 28 cohort studies met 6915 procedures in patiënten die eerder een veneuze trombo-embolie hadden doorgemaakt en daarom in aanmerking kwamen voor overbruggingstherapie. In de 27 studies die perioperatieve veneuze trombo-embolie als uitkomstmaat rapporteerde, was de geaggregeerde incidentie recidief trombo-embolie met overbrugging 0,7% (95% BI: 0,4% tot 1,2%) en zonder overbrugging 0,5% (95% BI: 0,3% tot 0,8%). Achttien studies rapporteerden over majeure of niet-majeure bloedingen. De incidentie van bloedingen was 3,9% (95% BI: 2,0% tot 7,4%) met overbrugging en 0,4% (95% BI: 0,1% tot 1,7%) zonder overbrugging. In de overbrugde patiënten met een hoog trombo-embolie risico (bijvoorbeeld patiënten met een veneuze trombo-embolie in het verleden) bedroeg de incidentie veneuze trombo-embolie 0,8% (95% BI: 0,3% tot 2,5%) en 7,5% (95% BI: 3,1% tot 17,4%) voor bloedingen. De kwaliteit van de studies was erg laag, voornamelijk door een hoog risico op bias bij de in de analyse betrokken studies.

Is het noodzakelijk om de VKA te onderbreken bij een electieve operatie of ingreep?

Patiënten, die worden behandeld met VKA, hebben een verhoogde kans op een bloedingscomplicatie. Indien een patiënt een operatie of ingreep moet ondergaan, zal gekeken moeten worden of het noodzakelijk is de antistolling te onderbreken. In geval van een operatie of ingreep met een vooraf verondersteld laag bloedingsrisico, zal dit niet nodig zijn. Voorbeelden zijn endoscopische ingrepen, zoals gastro-, sigmoido- en

colonoscopieën met of zonder biopsie, en ERCP met stentplaatsing. Ook voor veel tandheelkundige ingrepen geldt dat de antistolling niet routinematig gestaakt hoeft te worden, maar aanvullende maatregelen overwogen kunnen worden bij aanwezigheid van factoren die het bloedingsrisico vergroten. Denk hierbij bijvoorbeeld aan een groot of geïnfecteerd wondoppervlak of een gecompliceerde uit te voeren behandeling. In tabel 3 in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling' staan de ingrepen vermeld met een laag bloedingsrisico.

Hoe ziet het periprocedurele antistollingsbeleid eruit bij patiënten die VKA gebruiken en een electieve operatie of ingreep moeten ondergaan met een intermediair of hoog bloedingsrisico?

In geval van een operatie of ingreep met een verhoogd bloedingsrisico, moet de antistolling worden onderbroken om goede hemostase tijdens de ingreep te waarborgen en excessief bloedverlies te voorkomen. Tijdens deze onderbreking bestaat er echter een verhoogd risico op trombo-embolieën. Er zijn diverse mogelijkheden voor overbrugging met alternatieve antistollingsmedicatie tijdens onderbreking van VKA. Het stoppen van de antistolling enige dagen voor de ingreep en het hervatten na de ingreep is een frequent toegepaste methode. Een andere mogelijkheid is de tijdelijke toediening van laagmoleculairgewichtsheparine of ongefractioneerde heparine, dat kort voor en na de operatie kan worden gestopt en herstart. Door de overbrugging met heparine wordt de periode zonder antistolling verkort; wel brengt deze overbruggingsbehandeling een verhoogd bloedingsrisico met zich mee. Er dient bij de keuze voor een overbruggingsstrategie rekening gehouden te worden met zowel het vooraf ingeschatte trombo-embolie-risico als het bloedingsrisico van de operatie/ingreep.

Bij welke patiënten moet overbrugging worden toegepast?

De beslissing om rondom een operatie/ingreep te overbruggen met antistollingsbehandeling hangt af van het periprocedurele trombo-embolie risico. Omdat er geen betrouwbare gegevens voorhanden zijn over dit periprocedurele trombo-embolie risico, is het van belang om op een andere manier dit risico te stratificeren.

Voor patiënten met een veneuze trombo-embolie is het mogelijk om een inschatting te maken van het recidief risico na staken van antitrombotische behandeling (tabel 1 en 2 in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling'). Het risico op een arteriële trombo-embolie bij patiënten met boezemfibrilleren (BF) is te stratificeren met behulp van de CHA2DS2-VASC-score (Gage, 2001; Lip, 2010) en voor patiënten met een mechanische hartklepprothese is dit mogelijk op grond van eigenschappen van kleptype en patiëntkarakteristieken (Cannegieter, 1994; Vongpatanasin, 1996). Na inventarisatie van dit trombo-embolierisico kan een pragmatische indeling in hoog en laag risico op trombo-embolie worden gemaakt.

Bij patiënten met een vooraf geschat hoog risico op periprocedurele trombo-embolie lijkt het zinvol om te overbruggen met LMWH of ongefractioneerde heparine. Bij patiënten met een laag trombo-embolie risico lijkt een overbruggingsschema met een therapeutische dosering LMWH of ongefractioneerde heparine niet zinvol, aangezien het bloedingsrisico bij therapeutische dosering LMWH hoger lijkt dan het trombo-embolische risico. De VKA kunnen voor de operatie/ingreep worden gestaakt en na de operatie/ingreep weer worden herstart. In de periprocedurele periode wordt wel geadviseerd om patiënten met een laag trombo-embolie risico te behandelen met profylactische dosering LMWH.

Veneuze trombo-embolie

Bij patiënten met een veneuze trombo-embolie wordt het risico op een nieuw event bepaald door het interval tussen de laatst doorgemaakte trombose en de operatie/ingreep. Zonder antistollingsprofylaxe is het risico op een nieuwe (asymptomatische) trombose het hoogst in de eerste maand na de doorgemaakte trombose (40%), na drie maanden is dit risico minder dan 10% en na zes maanden ongeveer 2% (Douketis, 2000; van Dongen, 2003; Kearon, 1997). Een hoog risico wordt gedefinieerd als een recidiefrisico van meer dan 10% per maand. In dit geval wordt aangeraden om de geplande ingreep uit te stellen tot na 3 maanden termijn. Mits uitstellen niet mogelijk dan: om de periprocedurele periode zonder VKA te overbruggen met therapeutische dosering LMWH. Indien het risico op een recidief veneuze trombo-embolie kleiner is dan 10% per maand, wordt gesproken van een laag risico. Overbruggen met LMWH is dan niet nodig.

Boezemfibrilleren

Bij patiënten met boezemfibrilleren is het arteriële trombo-embolie risico vooraf in te schatten met de zogenaamde CHA2DS2-VASC-score. Op grond van verschillende kenmerken, namelijk de aanwezigheid van hartfalen, hypertensie, leeftijd boven de 75 jaar, diabetes mellitus, geslacht en een doorgemaakte ischemische beroerte (ischemisch CVA) of 'transient ischaemic attack' (TIA) kan men het trombo-embolie risico schatten. Patiënten met nul tot en met vier punten hebben een jaarlijks risico van 1 tot 4%; bij patiënten met vijf tot zeven punten bedraagt dit jaarlijks 5 tot 9%. Patiënten met een score van acht of negen punten hebben een arterieel trombo-embolie risico van meer dan 10% per jaar (Gage, 2001; Lip, 2010). Een hoog risico wordt gedefinieerd als een arterieel trombo-embolie risico van meer dan 10% per jaar. In dit geval wordt aangeraden om de perioperatieve periode zonder antistolling te overbruggen met therapeutische dosering LMWH. Indien het risico op een arteriële trombo-embolie kleiner is dan 10% per jaar, wordt gesproken van een laag risico. Overbruggen met LMWH is dan niet nodig. Patiënten met boezemfibrilleren, zonder een doorgemaakt TIA/CVA kunnen geen CHA2DS2-VASC-score van 8 of 9 hebben, dus zullen niet in de hoog risico categorie vallen.

Hartklepprotheses

Bij patiënten met een mechanische hartklepprothese hangt het trombo-embolie risico af van verschillende factoren. De positie van de klepprothese (mitralis- of tricuspidalisklep versus aortaklep), het type klepprothese (mechanische of biologische klep), het klepontwerp (bal- in-kooi of kantelschijf), de aanwezigheid van meer dan één kunstklep, een linker ventrikel-ejectiefractie van < 30%, een gedilateerd linker atrium en een eerder doorgemaakte trombo-embolie (beroerte, TIA of arteriële embolie). De aanwezigheid van boezemfibrilleren verhoogt de kans verder (Cannegieter, 1994; Vongpatanasin, 1996). Het risico op een arteriële trombo-embolie bij mechanische hartkleppen wordt meestal als 'hoog' geschat. Een uitzondering vormt de mechanische 'dubbele deur'- of 'bi-leaflet'-hartklep in aortapositie, die in de groep met laag risico valt, wanneer er geen extra (hierboven vermelde) risicofactoren aanwezig zijn.

Het periprocedurele trombo-embolie risico staat omschreven in Tabel 1 in de module Periprocedureel beleid bij antistolling, waarbij men twee categorieën onderscheidt:

- patiënten met een laag risico hebben een geschat trombo-embolie risico van minder dan 10% per jaar. Overbruggen met LMWH in de perioperatieve periode is niet nodig;
- bij patiënten met een hoog arterieel trombo-embolie risico is dit meer dan 10% per jaar. In dit geval wordt aangeraden om de periprocedurele periode zonder antistolling te overbruggen met

therapeutische dosering LMWH.

Moet ik overbruggen met intraveneuze ongefractioneerde heparine of met LMWH?

Voor vrijwel alle indicaties voor de preventie en behandeling arteriële en veneuze trombo-embolie blijkt LMWH minstens zo effectief en veilig te zijn als intraveneuze ongefractioneerde heparine. Lange tijd is intraveneuze heparine het middel van eerste keus geweest voor de periprocedurele toediening. LMWH heeft ongefractioneerde heparine grotendeels vervangen. De voordelen van LMWH bestaan uit gemakkelijke subcutane toediening en de mogelijkheid van thuisgebruik. Voorts is er goede opname in bloed en een voorspelbare farmacokinetiek, zodat laboratoriumcontrole van de intensiteit van antistolling niet nodig is. Het uitgebreide gebruik van ongefractioneerde heparine in de dagelijkse praktijk komt waarschijnlijk voort uit een traditie, echter, het is belangrijk te realiseren dat er geen betrouwbare studies voorhanden zijn die de veiligheid van ongefractioneerde heparine bevestigen en dat de eerder genoemde cohortstudies en de BRIDGE-trial LMWH gebruikten in de perioperatieve periode. Wel is het van belang om rekening te houden met de nierfunctie van een patiënt vanwege de klaring van de heparine [*zie de module Nierinsufficiëntie*].

Indien ik overbrug, wanneer stop ik preoperatief met heparine?

Het gebruik van LMWH of ongefractioneerde heparine in de periprocedurele periode gaat gepaard met een verhoogde kans op bloedingen. Dit risico kan gereduceerd worden indien er een veilige marge rondom de interventie wordt gehanteerd. Met inachtneming van de halfwaardetijd van het gebruikte antistollingspreparaat kan gesteld worden dat de laatste preoperatieve gift LMWH bij eenmaal daagse dosering 24 uur en bij tweemaal daagse dosering 12 uur voor de procedure wordt toegediend. Indien er gekozen wordt om intraveneuze heparinepomp te gebruiken, dient deze tenminste vier uur voor aanvang van de procedure gestopt te worden; beter is om dit interval te verlengen tot zes uur. Een verkorting van dit interval verhoogt het risico op bloedingen (Douketis, 2005; Hirsh, 2004).

Wanneer herstart ik na de operatie/ingreep met de heparine?

Allereerst dient er adequate hemostase bereikt te zijn. Over het tijdstip van herstart van de heparine is nauwelijks literatuur voorhanden. Doorgaans wordt een interval van 24-uur gehanteerd, dus herstart op de dag na de dag van operatie/ingreep. Bij een sterk verhoogd trombo-embolie risico (dubbele mechanische hartklep of bijkomend boezemfibrilleren) kan dit interval worden verkort tot 12-uur. Verdere verkorting leidt tot een verhoogd risico op post-procedurele bloedingen en dient dus vermeden te worden. Bij operatief of ingrepen met een verhoogd bloedingsrisico, wordt geadviseerd om 48-uur na de ingreep te herstarten. De LMWH kan worden gestaakt indien de INR eenmaal boven de streefwaarde 2,0 tot 3,0 of 2,5 tot 3,5, afhankelijk van de intensiteitsgroep, is.

De module 'Communicatie met patiënten' gaat uitgebreider in op wat patiënten die met antistolling behandeld worden belangrijk vinden in de informatievoorziening en besluitvorming.

Onderbouwing

Achtergrond

Wat is er gewijzigd ten opzichte van de huidige module?

- perioperatief is vervangen door periprocedureel - dit is gedaan omdat er naast operaties ook ingrepen/procedures worden verricht;
- aantal verduidelijkingen in de tekst aangebracht;
- term klinisch niet significant risico is, net als bij de tabel periprocedureel bloedingsrisico (tabel 3 in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling'), aangepast naar laag. Normaal bloedingsrisico is aangepast naar intermediair bloedingsrisico. Hoog bloedingsrisico blijft gehandhaafd.

Wanneer patiënten die behandeld worden met VKA een operatie of ingreep moeten ondergaan, zal eerst gekeken moeten worden of het noodzakelijk is de antistolling te onderbreken. Als er een laag bloedingsrisico is dient de VKA te worden voortgezet (tabel 3 in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling').

Als het bloedingsrisico intermediair of hoog is moet de VKA tijdelijk worden onderbroken. Als deze onderbreking geassocieerd is met een hoog risico op trombo-embolie, moet een overbruggingsbehandeling ("bridging") met laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) of ongefractioneerde heparine worden overwogen. De periode zonder antistolling is dan korter en het trombo-embolie risico dus lager.

Een nadeel van periprocedurele toediening van heparine is de kans op bloedingen. De beslissing of er rondom een operatie of ingreep overbrugd moet worden betreft dus een afweging van het risico op (recidief) trombo-embolie zonder antistollingsbehandeling versus het bloedingsrisico als gevolg van de behandeling met heparine.

Een andere mogelijkheid is om VKA te continueren en couperen middels een gift vitamine K [*verwijzing kunst van doseren*].

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is er gebruik gemaakt van de ACCP- richtlijn uit 2012 (Douketis, 2012), EHRA richtlijn (2018), aangevuld met de KIMO richtlijn 2019. Tevens is er een systematische literatuuranalyse uitgevoerd vanaf 2015, om te controleren of alle beschikbare literatuur is weergegeven. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 45 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vijf studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies definitief geselecteerd (Sun, 2016; Baumgartner, 2019). Aangezien de insteek van deze zoekstrategie diende als een controle, is er geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd.

Verantwoording

Publicatiedatum : 15-04-2021

Beoordeeld op geldigheid : 24-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Non-orthopaedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Baumgartner, C., de Kouchkovsky, I., Whitaker, E., & Fang, M. C. (2019). Periprocedural Bridging in Patients with Venous Thromboembolism: A Systematic Review. The American journal of medicine, 132(6), 722-732.
- Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation. New Eng J Med 2013;368:2084-93.
- Cannegieter SC, Rosendaal F, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valves. Circulation 1994;94(2):635-41.
- Daniels PR, McBane RD, Litin SC, et al. Peri-procedural anticoagulation management of mechanical prosthetic heart valves. Thromb Research 2009;124:300-5.
- Dongen van CJJ, Vink R, Hutten BA, et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. Archives of Internal Medicine 2003;163(11):1285-93.
- Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. Arch Intern Med. 2000;160(22):3431-3436.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin. Assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. Arch Intern Med 2004;164:1319-1326.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:326S-350S.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. New Engl J Med 2015;373:823-833.
- Douketis JD, Woods K, Foster GA, et al. Bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulant effect prior to surgery. Thrombosis and Haemostasis 2005;94:528-31.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285:2864-70.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 188S-203S.
- Kearon C, Hirsh J. Managing anticoagulation before and after surgery in patients who require oral anticoagulants. N. Engl J Med 1997;336:1506-1511.
- Kovacs M, Kearon C, Rodger M, et al. Single arm study of bridging therapy with low molecular weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. Circulation 2004;110:1658-1663.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest 2010;137:263-72.
- Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Standardized Low-Molecular-Weight Heparin Bridging Regimen in Outpatients on Oral Anticoagulants Undergoing Invasive Procedure or Surgery: An Inception Cohort Management Study. Circulation 2009;119: 2920-2927.
- Spyropoulos AC, Turpie AGG, Dunn AS, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low molecular weight heparin as bridging therapy in patients on long term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006;4:1246-52.
- Sun, H., Du, B., Liu, X., Yang, S., & Yang, P. (2016). Warfarin continuation versus interruption during procedures of cardiac rhythm devices: A Meta-analysis of randomized controlled trials.
- Vongpatanasin W, Hilles LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. N Engl J Med 1996;335:407-416.

Periprocedureel beleid TARs

Uitgangsvraag

Hoe is het periprocedurele beleid rondom patiënten die trombocytenaggregatieremmers (TAR) gebruiken?

Aanbeveling

Wel of niet stoppen?

Stop ASA of clopidogrel monotherapie zeven dagen voorafgaand aan neurochirurgische, oogheeskundige of urologische ingreep met potentieel belangrijke negatieve gevolgen bij bloeding.

Continueer ASA bij cardiale ingrepen en sommige (vaat)chirurgische ingrepen (bijvoorbeeld carotis endarteriectomie).

Stop ASA bij overige chirurgische ingrepen preoperatief alleen als het risico op cardiovasculaire complicaties laag is en het bloedingsrisico van de ingreep groot is.

Continueer clopidogrel of staak clopidogrel monotherapie vijf dagen preoperatief en vervang deze door ASA, tenzij clopidogrel monotherapie niet gecontra-indiceerd is rondom de ingreep of interventie (bijvoorbeeld cardiale chirurgie, carotis endarteriectomie). Maak hierover lokale afspraken.

Kijk naar de beslisboom in de Landelijke Transmurale Afspraak Antistolling: <https://lta-antistollingszorg.nl/>.

Wanneer staken “dual antiplatelet therapy” (DAPT)?

Bij een geplande ingreep bij patiënten die DAPT gebruiken dient altijd vooraf te worden overlegd met de voorschrijver omtrent het beleid van tijdelijk staken van DAPT.

Stop DAPT zeven dagen voorafgaand aan neurochirurgische, oogheeskundige of urologische ingreep met potentieel belangrijke negatieve gevolgen bij bloeding.

Stop dual antiplatelet therapy (DAPT) periprocedureel niet, tenzij na bepaald minimaal interval na coronaire interventie waarbij een stent wordt geplaatst, acuut coronair syndroom of na TIA/herseneninfarct ([zie figuur 3](#)).

Stel de operatie zo mogelijk uit tot de optimale termijn van gebruik van trombocyten aggregatie remmers (TARs) verstreken is ([zie figuren 1 tot en met 3](#)).

Overweeg bij de combinatie ASA met dipyridamol, om de dipyridamol 24 uur preprocedureel tijdelijk te staken.

Overweeg om bij noodzaak tot staken van DAPT, de ASA te continueren en de andere plaatjesremmer te staken.

Kijk naar de beslisboom in de Landelijke Transmurale Afspraak Antistolling: <https://lta-antistollingszorg.nl/>.

Herstarten van trombocytenaggregatieremmers

Hervat na ingreep/interventie ASA, dipyridamol of clopidogrel monotherapie na 24-uur bij laag bloedingsrisico 48-uur bij hoog bloedingsrisico, mits adequate hemostase is bereikt.

Hervat DAPT binnen 48-uur na de operatie, mits adequate hemostase is bereikt.

Hervat ASA/clopidogrel/ticagrelor/prasugrel of andere plaatjesremmer met een adequate oplaaddosis die past bij het voorgeschreven middel.

Overwegingen

Preoperatief stoppen of niet stoppen

Na onderbreking van niet reversibele trombocytenaggregatieremmers herstelt dagelijks 10 tot 14% van de normale bloedplaatjesfunctie. Na zeven tot tien dagen heeft de bloedplaatjesfunctie zich weer volledig hersteld. Bij reversibel bindende remmers is het herstel sneller. De indicatie voor een bloedplaatjesaggregatieremmer kan zodanig zijn dat staken voor een dergelijke periode gecontra-indiceerd is, zoals in de eerste periode na een TIA of herseninfarct of een stentplaatsing (Mohan, 2011; Montalescot, 2015). Anderzijds kunnen de potentiële gevolgen van een bloeding zo ernstig zijn dat staken geïndiceerd is.

Studies geven geen eenduidig antwoord. Zowel de ACCP (2012) als de ESC richtlijnen (2014 en 2018) adviseren afweging op individuele basis waarbij periprocedureel bloedingsrisico versus kans op trombose meegewogen moeten worden. Hierbij worden het gebruik van acetylsalicylzuur (afgekort ASA) als monotherapie en “dual antiplatelet therapy” (ASA in combinatie met een APD receptor/P2Y12 remmer; afgekort DAPT) onderscheiden. De indicaties hiervoor zijn verschillend evenals het risico van staken. Onderbreking van ASA en DAPT worden daarom hieronder apart besproken.

Het effect van dipyridamol op de trombocytenfunctie is geringer dan de combinaties van ASA met een APD receptor/P2Y12 remmer (DAPT) (ESPRIT study group, 2015). De combinatie van ASA met dipyridamol is geassocieerd met een toegenomen bloedingsrisico ten opzichte van ASA alleen (Diener, 1996).

In de secundaire preventie van TIA en herseninfarct is clopidogrel monotherapie waarschijnlijk even effectief als acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol, en het is eenvoudiger in gebruik en geeft minder vaak bijwerkingen. Het periprocedureel bloedingsrisico van clopidogrel lijkt iets groter dan dat van ASA (Jorgensen, 2014; Zuurbier, 2013). Het bewijs hiervoor komt echter niet uit gerandomiseerde studies en er is hiervoor dan ook geen (internationale) richtlijn of direct bewijs beschikbaar. Het is daarom alleen hoogstens te overwegen om clopidogrel monotherapie vijf dagen voorafgaand aan de operatie of ingreep te staken en tijdelijk te vervangen door ASA. Vanwege gebrek aan niveau 1A bewijs en de grote praktische risico's, die aan een dergelijk omzettingsbeleid vastzitten, valt het te overwegen om met de clopidogrel door te gaan. Daarnaast kunnen op basis van lokale overwegingen andere afspraken gemaakt worden.

Wanneer staken en hervatten clopidogrel monotherapie of ASA?

Het is hoogstens te overwegen om de clopidogrel monotherapie vijf dagen voorafgaande aan de operatie of ingreep te staken en tijdelijk te vervangen door ASA met de notitie zoals hierboven beschreven, tenzij

clopidogrel monotherapie niet gecontra-indiceerd is voor de ingreep of interventie (bijvoorbeeld cardiale chirurgie, carotis endarteriectomie). ASA kan afhankelijk van het type operatie en het risico op cardiovasculaire complicaties ge(dis)continueert worden volgens figuur 1 Periprocedureel beleid TAR monotherapie clopidogrel of ASA.

Wanneer staken en hervatten DAPT?

DAPT kan afhankelijk van het type operatie en het risico op cardiovasculaire complicaties ge(dis)continueert worden volgens figuur 2 Periprocedureel beleid TAR DAPT ASA en dipyridamol.

DAPT bestaat uit ASA in combinatie met een ADP receptor/P2Y₁₂ remmer. Dit is geïndiceerd na percutane coronaire interventies met stentplaatsing en bij een acuut coronair syndroom (ACS: instabiele angina pectoris en myocardinfarct). Na plaatsing van een bare metal stent (BMS) bij stabiele angina pectoris voor een duur van minimaal een maand en na plaatsing van een (nieuwe generatie) drug-eluting stent bij stabiele angina pectoris en zes maanden bij een acuut coronair syndroom (myocardinfarct). Het te vroeg staken van DAPT heeft een hoog risico op in-stent-trombose of coronaire events en wordt dan ook afgeraden vanwege de hoge mortaliteit, die tot 20% kan bedragen, indien zonder DAPT geopereerd wordt in de eerste weken na stentplaatsing. Bij een geplande ingreep bij patiënten die DAPT gebruiken dient altijd vooraf te worden overlegd met de voorschrijver omtrent het beleid van tijdelijk staken van DAPT. Bij een spoedingreep met een hoge kans op stenttrombose zou overbrugging met een intraveneuze reversibele IIb-IIIa antagonist, zoals eptifibatide of tirofiban, of met intraveneuze reversibele P2Y₁₂ antagonist cangrelor kunnen worden overwogen. Overbruggen met heparine moet worden vermeden.

Wanneer staken en hervatten trombocytenaggregatieremmers (TAR)?

TAR kan afhankelijk van het type operatie en het risico op cardiovasculaire complicaties ge(dis)continueert worden volgens figuur 3 Periprocedureel beleid TAR DAPT ASA en prasugrel/clopidogrel/ticagrelor.

Indien preoperatief gestaakt, kan ASA na 24-uur bij een laag bloedingsrisico tot 48-uur bij een hoog bloedingsrisico weer worden hervat mits goede hemostase is bereikt. Hervat DAPT zo snel mogelijk, in elk geval binnen 48-uur, in verband met het hoge risico van langduriger staken ervan. Het bloedplaatjes remmend effect ontstaat direct na inname in geval van ASA terwijl het maximale effect bij clopidogrel pas wordt bereikt na vijf tot tien dagen. Omdat het lang duurt voor weer een therapeutische spiegel is bereikt wordt, is een adequate oplaaddosis clopidogrel aan te raden.

De module 'Communicatie met patiënten' gaat uitgebreider in op wat patiënten die met antistolling behandeld worden belangrijk vinden in de informatievoorziening en besluitvorming.

Onderbouwing

Achtergrond

Wat is er gewijzigd ten opzichte van de huidige module?

- perioperatief is vervangen door periprocedureel - dit is gedaan omdat er naast operaties ook ingrepen/procedures worden verricht;
- aantal verduidelijkingen in de tekst aangebracht;

- term klinisch niet significant risico is, net als bij de tabel bleedingsrisico's (tabel 3 in de module 'Periprocedureel beleid bij antistolling'), aangepast naar laag. Normaal bleedingsrisico is aangepast naar intermediair bleedingsrisico. Hoog bleedingsrisico blijft gehandhaafd.

Onder de bloedplaatjesremmers vallen de irreversibele remmers: acetylsalicylzuur, clopidogrel, ticlopidine, en prasugrel. Onder de reversibele remmers vallen dipyridamol en NSAID's, zoals ibuprofen, naproxen en piroxicam en ticagrelor. In deze richtlijn wordt alleen ingegaan op de middelen als bloedplaatjesremmer die worden toegepast.

Acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium (ASA) wordt vaak als monotherapie gebruikt maar afhankelijk van de indicatie tevens in combinatie met een van de andere genoemde bloedplaatjesremmers. De combinatie met een APD receptor/P2Y12 remmer is geïndiceerd na percutane coronaire interventies met stentplaatsing. Dan wordt gesproken van DAPT, dual antiplatelet therapy. Clopidogrel monotherapie of de combinatie van ASA met dipyridamol zijn de voorkeursbehandelingen na een herseninfarct of TIA van arteriële origine (niet-cardiaal).

Sinds kort kan een patiënt met coronair en of perifeer vaatlijden ook met een combinatie van een DOAC en aspirine worden behandeld (Eikelboom, 2017). Bij een electieve ingreep dient te worden overwogen om de DOAC dan preprocedureel te staken, als aspirine volgens de hieronder vermelde afspraken kan worden doorgezet.

Voor patiënten die een operatie of interventie ondergaan moet allereerst worden vastgesteld of staken noodzakelijk is, rekening houdende met het risico van een perioperatieve bloeding. De indicatie voor de bloedplaatjesaggregatieremmers en het hieraan gerelateerde risico op trombose, tezamen met het soort chirurgie (hoog en laag bleedingsrisico) bepalen het beleid.

In 2014 verscheen de Poise-2 studie met 10.010 patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergingen in ziekenhuizen in de Verenigde Staten en Canada (Devereaux, 2014). Opzet was evaluatie van de effectiviteit van periprocedureel gebruik van ASA in het voorkomen van trombose. Van de patiënten die met acetylsalicylzuur werden behandeld, kregen 351 (7%) een myocardiinfarct postoperatief in vergelijking met 355 (7,1%) in de placebogroep. Patiënten op acetylsalicylzuur hadden iets meer kans op belangrijke postoperatieve bloedingen dan degenen die een placebo kregen (hazard ratio, 1,23; $p=0,04$).

Zoeken en selecteren

Bij deze uitgangsvraag is er gebruik gemaakt van de ESC richtlijn uit 2017 (Valgimigli, 2017) en uit 2014 (Kristensen, 2014) als ook de ACCP richtlijn uit 2012 (Douketis, 2012). Tevens is er een systematische literatuuranalyse uitgevoerd vanaf 2015, om te controleren of alle beschikbare literatuur is weergegeven. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 168 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vier studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden deze studies allen geëxcludeerd. Dit stuk is geschreven op basis de internationale richtlijnen en expert opinion.

Verantwoording

Publicatiedatum : 15-04-2021

Beoordeeld op geldigheid : 24-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med. 2014;370:1494-503.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. 1996;143(1-2):1-13.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic Therapy. Antithrombotic Therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e326S-e350S.
- Eikelboom J. W., Connolly, S. J., Bosch, J., Dagenais, G. R., Hart, R. G., Shestakovska, O., ... & Widimsky, P. (2017). Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. New England Journal of Medicine, 377(14), 1319-1330.
- Jorgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Time Elapsed After Ischemic Stroke and Risk of Adverse Cardiovascular Events and Mortality. Following Elective Noncardiac Surgery JAMA. 2014;312(3):269-77.
- Kristensen, SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). EHJ 2014; 35:2382-2431.
- Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, et al. Risk and Cumulative Risk of Stroke Recurrence. A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke 2011;42:1489-94.
- Montalescot G, Brieuer D, Dalby AJ, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a review of the evidence. JACC 2015;66:832-47.
- The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1665-1673.
- Valgimigli, M., Bueno, H., Byrne, R. A., Collet, J. P., Costa, F., Jeppsson, A., ... & Levine, G. N. (2018). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. European journal of cardio-thoracic surgery, 53(1), 34-78.
- Zuurbier SM, Vermeer SE, Hilken PHE, et al. Secundaire preventie met clopidogrel na TIA of herseninfarct. Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A5836.

Antitrombotisch beleid bij endoscopische ingrepen

Uitgangsvraag

Hoe dienen we om te gaan met antitrombotica rondom een electieve endoscopische ingreep?

Aanbeveling

Algemene aanbevelingen

Bespreek met de patiënt het trombotisch risico als gevolg van het staken van de antitrombotica alsook het bleedingsrisico bij het continueren van de antitrombotica.

Bepaal het bleedingsrisico van de endoscopische procedure. Maak hierbij gebruik van Tabel 1.

- Bepaal het trombo-embolisch risico, als er sprake is van een hoog bleedingsrisico. Maak hierbij gebruik van Tabel 2.
- Of in het geval van behandeling met trombocytenaggregatieremmers: bepaal het risico op cardiovasculaire complicaties. Maak hierbij gebruik van Tabel 3.

Overleg bij patiënten met een hoog bleedingsrisico én een hoog trombo-embolisch risico met de voorschrijver van de antitrombotica om tot een gewogen besluit te komen.

Patiënten met monotherapie trombocytenaggregatieremmers (TAR)

Laag bleedingsrisico

Continueer acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium (ASA) of clopidogrel bij patiënten die een endoscopische procedure met een laag bleedingsrisico ondergaan.

Hoog bleedingsrisico en laag risico op cardiovasculaire complicaties

Continueer acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium (ASA) bij patiënten die een endoscopische procedure met een hoog bleedingsrisico ondergaan en waarbij sprake is van een laag risico op cardiovasculaire complicaties. Maak over het al dan niet onderbreken van clopidogrel afspraken met de voorschrijver (cardioloog of neuroloog) en hanteer hierbij de definities van Tabel 3 voor het risico op cardiovasculaire complicaties. Herstart clopidogrel na 48 uur, mits adequate hemostase is bereikt.

Hoog bleedingsrisico en hoog risico op cardiovasculaire complicaties

Continueer de ASA of clopidogrel bij patiënten die een endoscopische procedure met een hoog bleedingsrisico ondergaan en waarbij sprake is van een hoog risico op cardiovasculaire complicaties.

Patiënten met duale therapie trombocytenaggregatieremmers (TAR)

Overleg voorafgaand aan de endoscopische procedure altijd met de voorschrijvend arts over het beleid van eventueel tijdelijk staken van de een van de TARs van de duale therapie.

Laag bleedingsrisico

Continueer salicylzuur/carbasalaatcalcium (ASA) en clopidogrel/ticagrelor/prasugrel (P2Y12 receptor antagonist) bij patiënten die een endoscopische procedure met een laag bloedingsrisico ondergaan.

Hoog bloedingsrisico en laag risico op cardiovasculaire complicaties

Onderbreek de P2Y12 receptor antagonist (prasugrel 7 dagen preoperatief, clopidogrel 5 dagen preoperatief en ticagrelor 3 dagen preoperatief) bij patiënten die een endoscopische procedure met een hoog bloedingsrisico ondergaan en waarbij sprake is van een laag risico op cardiovasculaire complicaties. Continueer de ASA. Herstart de P2Y12 receptor antagonist binnen 48 uur na de endoscopische procedure.

Hoog bloedingsrisico en hoog risico op cardiovasculaire complicaties

- Overweeg, in overleg met de voorschrijvend arts, om bij patiënten bij wie het ischemisch event minder dan 3-6 maanden voordien heeft plaatsgevonden, om de procedure uit te stellen of de procedure te doen onder de duale therapie.
- Overweeg, in overleg met de voorschrijvend arts om een van de TARs tijdelijk te onderbreken bij patiënten die 3-6 maanden duale therapie hebben ontvangen en waarbij er geen ischemisch event is opgetreden. Herstart duale therapie binnen 48 uur na de endoscopische procedure.

Herstarten algemeen

Herstart ASA/clopidogrel/ticagrelor/prasugrel of een andere plaatjesremmer na de endoscopische procedure met de dosis, die past bij het voorgeschreven middel.

Volg hierbij de stappen uit het stroomschema 'Beleid bij monotherapie of duale therapie TAR'.

Vitamine K-antagonisten (VKA)

Laag bloedingsrisico

Continueer VKA bij patiënten die een endoscopische procedure met een laag bloedingsrisico ondergaan.

Hoog bloedingsrisico en laag trombotisch risico

Stop VKA bij patiënten die een endoscopische procedure met een hoog bloedingsrisico ondergaan en waarbij sprake is van een laag trombotisch risico en stem het beleid met betrekking tot het staken af met de Trombosedienst en benoem hierbij:

- Dat de streef-INR $\leq 1,5$ is;
- Dat de VKA herstart kan worden 48 uur na de endoscopische procedure, met 1.5-2 maal de gebruikelijke dagelijkse dosis.

Hoog bloedingsrisico en hoog trombotisch risico

Stop VKA bij patiënten die een endoscopische procedure met een hoog bloedingsrisico ondergaan en waarbij sprake is van een hoog trombotisch risico. Stem het beleid met betrekking tot staken en de overbruggingstherapie af met de Trombosedienst. Benoem hierbij:

- Dat de INR 48 uur voorafgaand aan de endoscopische procedure gecheckt moet worden;
 - Start met een therapeutische dosis LMWH, indien INR <2.0 . Geef 24 uur (1dd) of 12 uur (2dd)

voorafgaand aan de endoscopische ingreep de laatste dosis.

- Indien er gebruik wordt gemaakt van ongefractioneerde heparine, staak de toediening via het infuus vier uur voorafgaand aan de endoscopische procedure.
- Dat de INR op de dag van de endoscopische procedure gecheckt moet worden, waarbij de streef-INR $\leq 1,5$ is;
- Dat de VKA herstart kan worden op de dag na de endoscopische procedure.

Herstarten LMWH

- Geef een profylactische dosis LMWH, zolang er geen therapeutische LMWH wordt herstart.
- Herstart de therapeutische LMWH tenminste 48 uur na de endoscopische procedure.
- De LMWH kan worden gestaakt indien de INR eenmaal boven 2,0 (indien de streefwaarde 2,0 tot 3,0 is) of 2,5 (indien de streefwaarde 2,5 tot 3,5 is).

Volg hierbij de stappen uit het stroomschema 'Beleid bij behandeling met VKA'.

Directe Orale Anticoagulantia (DOAC)

Laag bloedingsrisico

Continueer DOAC bij patiënten die een endoscopische procedure met een laag bloedingsrisico ondergaan.

Hoog bloedingsrisico

Onderbreek de DOACs bij patiënten die een endoscopische procedure met een hoog bloedingsrisico ondergaan, afhankelijk van het type DOAC en de nierfunctie:

- Xa-remmers: 48 uur voorafgaand aan de procedure;
- Dabigatran en eGFR >80 ml/min: 48 uur voorafgaand aan de procedure;
- Dabigatran en eGFR 50-80 ml/min: 72 uur voorafgaand aan de ingreep;
- Dabigatran en eGFR 30-50 ml/min: 96 uur voorafgaand aan de procedure.

Herstart de DOACs 48 uur na de endoscopische procedure bij een hoog trombotisch risico en 72 uur na de endoscopische procedure bij een laag trombotisch risico.

Volg hierbij de stappen uit het stroomschema 'Beleid bij behandeling met DOAC'.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor deze module over het antitrombotisch beleid bij endoscopische ingrepen is de ESGE/BSG-richtlijn (Veitch, 2021) als uitgangspunt gebruikt. De door hen bepaalde bewijskracht varieerde van redelijk tot zeer laag. Voor het grootste deel van de door hen geformuleerde aanbevelingen geldt dat deze gebaseerd zijn op een lage tot zeer lage bewijskracht. Er is dan ook sprake van een kennisvraag.

Voor het opstellen van de aanbevelingen is de werkgroep nagegaan in hoeverre de aanbevelingen passend zijn bij de Nederlandse praktijk. Hierbij is bijvoorbeeld rekening gehouden met het gegeven dat de zorg rondom o.a. de monitoring van de VKA belegd is bij de Trombosedienst. Daarnaast heeft de werkgroep

gekeken naar eventuele discrepanties met de aanbevelingen uit de modules over periprocedureel beleid en de daarbij aansluitende doorvertaling in de Landelijke Transmurale Afspraak (LTA) Antistollingszorg. Tot slot is rekening gehouden met overige overwegingen, die in de tekst hieronder zijn geformuleerd.

Voor aanvang van een endoscopische ingreep bij patiënten met antitrombotische therapie moet degene die de ingreep doet het volgende overwegen: de noodzaak van de procedure en het risico op: 1. bloedingen gerelateerd aan de endoscopische interventie in samenhang met de antitrombotische middelen en 2. trombo-embolische gebeurtenissen of - in het geval van behandeling met trombocytenaggregatieremmers (TARs) – cardiovasculaire complicaties, bij het onderbreken van de antitrombotische therapie. Zie hiervoor ook de module over periprocedureel beleid.

Daarnaast moeten alternatieven voor diagnostiek (zoals videocapsule of radiologie) worden overwogen als ook het gebruik van overbruggende medicatie in de vorm van subcutane of intraveneuze antitrombotische therapie en laboratoriumtesten om antitrombotische therapie te monitoren. Het is belangrijk om in ogenschouw te nemen dat potentiële trombo-embolische gebeurtenissen die plaatsvinden na het onderbreken van de therapie (zoals een herseninfarct of coronaire stenttrombose) ernstige consequenties hebben terwijl bloedingen na hoog-risico procedures, hoewel vaker voorkomend, zelden leiden tot hoge morbiditeit of mortaliteit. Overleg met de patiënt en eventueel de antitrombotische therapie voorschrijvende arts voorafgaand aan de procedure is dan ook noodzakelijk om te beoordelen of de medicatie kan worden onderbroken of worden overbrugd.

Electieve therapeutische endoscopie wordt in ieder geval uitgesteld tot zes weken na een veneuze trombo-embolie (VTE), waarbij idealiter uitgesteld wordt tot drie maanden na de VTE, of na het afronden van een tijdelijke behandeling met dubbele trombocytenaggregatieremming (zoals bijvoorbeeld bij coronaire stents). Als de beslissing is genomen een endoscopie te verrichten bij een patiënt onder antitrombotische therapie, is de noodzaak deze te onderbreken of couperen afhankelijk van de situatie. Het risico op een trombo-embolische complicatie na het couperen/onderbreken van anticoagulantia, is sterk afhankelijk van de indicatie en het uitgangrisico van de patiënt. Mede op basis hiervan zijn verschillende indelingen bekend, op grond waarvan geadviseerd wordt al dan niet te bridgen, d.w.z. 'overbruggende therapie' te geven met therapeutische doseringen van (korter werkende) anticoagulantia zoals bijv. LMWH. Een belangrijke indicator van het risico op trombo-embolie bij atriumfibrilleren is de CHA2DS2-VASc-score. Het onderbreken van VKA dient in overleg te gaan met de trombosedienst, voor adviezen omtrent het onderbreken van VKA wordt verwezen naar de module Periprocedureel beleid bij VKA. Voor patiënten met monotherapie clopidogrel geldt dat er op dit moment onvoldoende bewijs van goede kwaliteit om te adviseren of dit voorafgaand aan de procedure gestopt moet worden, tijdelijk vervangen moet worden door ASA, of gecontinueerd kan worden bij patiënten met een laag risico op cardiovasculaire complicaties (Tabel 3).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Zoals eerder gesteld geldt voor alle patiënten die antitrombotische medicatie gebruiken dat er een verhoogd risico is op post-endoscopische bloedingen ten opzichte van patiënten die niet dergelijke medicatie gebruiken. Het is dan ook belangrijk om met patiënten (en/of hun verzorgers) zowel de risico's van het onderbreken als het risico op een bloeding bij het continueren van deze medicatie te bespreken. Het is hierbij belangrijk om alternatieven te overwegen zoals het beperken tot alleen diagnostisch onderzoek (incl.

biopteren) of het verrichten van non-invasieve beeldvorming (zoals bijv. CT-colonografie). Hetzelfde geldt voor de timing van het onderzoek, zoals het uitstellen van de procedure totdat eventuele dubbele plaatjes aggregatie veilig kan worden onderbroken. Het is belangrijk om dit met de patiënt te bespreken zodat er in gezamenlijkheid een besluit genomen kan worden. Voor de patiënt is het belangrijk dat duidelijk is wanneer de antitrombotische medicatie gestopt en vervolgens hervat kan worden en wie het aanspreekpunt hiervoor is. Verder verwijzen we hiervoor naar de module communicatie met patiënten bij antitrombotisch beleid.

Kosten (middelenbeslag)

Het onderbreken van antitrombotische therapie gaat niet gepaard met extra kosten. Wel zal een bezoek aan de spoedeisende hulp vanwege een post-procedurele bloeding vanwege het niet onderbreken van de medicatie tot extra kosten leiden, hetzelfde geldt voor bijvoorbeeld een CVA na het tijdelijk staken van de antitrombotische medicatie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het aantal jaarlijks uitgevoerde endoscopische procedures in Nederland is de afgelopen jaren fors toegenomen. Een aanzienlijk deel van deze endoscopische procedures betreffen therapeutische procedures waarbij de kans op complicaties zoals een bloeding verhoogd is, zeker wanneer de patiënt ook antitrombotische therapie gebruikt. Om het risico op bloedingen te reduceren zal het veelal nodig zijn deze medicatie bij therapeutische ingrepen (bijv. poliepectomie) tijdelijk te onderbreken. Dit kan echter ook leiden tot een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties zoals een CVA of een geoccludeerde coronaire stent. Deze module is een aanvulling op de modules over Periprocedureel beleid en heeft als doel te voorkomen dat medicatie onnodig wordt onderbroken, bijvoorbeeld voorafgaand aan een diagnostische endoscopie, waardoor de patiënt minder risico heeft op een trombo-embolische gebeurtenis. Deze module over het beleid antitrombotische therapie rondom endoscopische procedures richt zich naast MDL-artsen ook op andere disciplines die endoscopieën van de tractus digestivus verrichten zoals internisten, chirurgen en MDL-verpleegkundigen. Bezwaren ten aanzien van de adviezen en aanbevelingen die worden gegeven in, dan wel belemmerende factoren voor de implementatie zijn niet te verwachten.

1. Algemene aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voorafgaand aan het uitvoeren van een endoscopische procedure bij patiënten die antitrombotische therapie gebruiken, moet een afweging gemaakt worden tussen enerzijds het bloedingsrisico van de endoscopische procedure, waarbij ook de vorm van antistolling een rol speelt en anderzijds het risico op trombo-embolische gebeurtenissen of cardiovasculaire complicaties bij het onderbreken van de antitrombotische therapie. Het is daarom van belang om deze risico's voorafgaand aan de procedure in kaart te brengen en waar nodig te overleggen met de voorschrijver van de antitrombotica.

2. Aanbeveling trombocytenaggregatieremmers (TAR)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Voorafgaand aan het uitvoeren van een endoscopische procedure bij patiënten die TARs gebruiken, moet een afweging gemaakt worden tussen enerzijds het bloedingsrisico van de endoscopische procedure, en anderzijds het risico op cardiovasculaire complicaties bij het onderbreken van de antitrombotische therapie. Bij ingrepen waarbij er sprake is van een laag bloedingsrisico kunnen de TARs worden gecontinueerd. Bij

ingrepen met een hoog bloedingsrisico dient er rekening gehouden te worden met het risico op cardiovasculaire complicaties, waarbij o.a. de indicatie voor de antistolling meegewogen worden. In sommige gevallen, in ieder geval als er sprake is van duale therapie, is overleg met de voorschrijvend arts noodzakelijk over het eventueel staken van een van de middelen.

3. Aanbeveling vitamine K-antagonisten (VKA)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Voorafgaand aan het uitvoeren van een endoscopische procedure bij patiënten die VKA gebruiken, moet een afweging gemaakt worden tussen enerzijds het bloedingsrisico van de endoscopische procedure, en anderzijds het risico op trombo-embolische gebeurtenissen bij het onderbreken van de VKA. Bij ingrepen waarbij er sprake is van een laag bloedingsrisico kunnen de VKA worden gecontinueerd. Bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico dient er rekening gehouden te worden met het trombotisch risico, waarbij o.a. de indicatie voor de antistolling, het type VKA en de duur van de onderbreking meegewogen worden. Afstemming met de Trombosedienst is hierbij belangrijk. De beslissing om rondom een operatie/ingreep te overbruggen met antistollingsbehandeling hangt af van het periprocedurele trombotisch risico.

4. Aanbeveling DOAC

Rationale van de aanbeveling: weging van de argumenten voor en tegen de interventie

Voorafgaand aan het uitvoeren van een endoscopische procedure bij patiënten die DOACs gebruiken, moet een afweging gemaakt worden tussen enerzijds het bloedingsrisico van de endoscopische procedure, en anderzijds het risico op trombo-embolische gebeurtenissen bij het onderbreken van de DOACs. Bij ingrepen waarbij er sprake is van een laag bloedingsrisico kunnen de DOACs worden gecontinueerd. Bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico dient er rekening gehouden te worden met het trombotisch risico, waarbij o.a. de indicatie voor de antistolling, het type DOAC, de nierfunctie en de duur van de onderbreking meegewogen worden.

Onderbouwing

Achtergrond

The Dutch Society of Gastroenterology and Hepatology and the Society of Internal Medicine previously published separated guidelines on endoscopy in patients on antiplatelets or anticoagulant therapy in 2016. This is a joint update of the previous guidelines and a supplement of the recently updated Dutch National guideline on Antithrombotic Therapy and Interventions.

For all patients on antiplatelets or anticoagulants we state that there is an increased risk of post-procedure bleeding compared to patients not on these drugs. Therefore, the management of antithrombotic drugs is a balance of risks of bleeding from the procedure versus the risk of thrombosis. Bleeding secondary to high-risk endoscopic procedures can often be controlled by further endoscopic therapeutic measures and is rarely fatal. A thrombotic stroke may result in lifelong disability, and a major cardiac event may result in death. Not only do the risks of thrombosis vs bleeding need to be assessed on an individual patient basis, but patients should be fully informed and involved in this decision-making process. The risk of a potentially catastrophic thrombotic event such as a stroke may not be acceptable to a patient even if that risk is very low.

Samenvatting literatuur

Aspirin

When given as long-term secondary prevention aspirin reduces vascular events by approximately one-third and vascular deaths by about one-sixth. In patients on long-term Low-dose aspirin for secondary prevention, aspirin interruption was associated with a threefold increased risk of cardiovascular or cerebrovascular events, and 70% of these events occurred within 7–10 days after interruption (Biondi-Zoccai, 2006 and Maulaz, 2005). In a randomised controlled trial (RCT) of 220 patients on low-dose aspirin for secondary prevention undergoing non-cardiac surgery, patients were randomised to continuation or temporary replacement of aspirin by placebo (Oscarsson, 2010). Major cardiac events occurred within 30 days in 1.8% of the aspirin group compared with 9% in the placebo group ($p=0.02$). No difference in haemorrhagic complications was seen between the two groups. The risks related to continuation or discontinuation of aspirin for endoscopy are discussed in the sections on endoscopic procedures, and recommendations made accordingly. With regard to patients on a Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and a single antiplatelet agent, such as aspirin, the AFIRE trial randomised patients with atrial fibrillation (AF) and stable coronary artery disease to rivaroxaban alone versus rivaroxaban and a single antiplatelet. They demonstrated that rivaroxaban alone was non-inferior for the primary efficacy endpoint (a composite of thromboembolic events or death from any cause) and superior for the primary safety endpoint of major bleeding. However, this trial was not sufficiently powered to address the risk of stent thrombosis (Yasuda, 2019). For patients with documented coronary artery disease and an indication for formal anticoagulation, for example, AF, then a life-long single antiplatelet such as aspirin is no longer recommended, beyond the antiplatelet duration required postcoronary stent insertion, in the latest ESC guidelines (Knuuti, 2020). However, late stent thrombosis (1–12 months poststent implantation) and very late stent thrombosis (beyond 12 months poststent implantation) occur with a reported incidence of 0.5%–1.0% and 0.2%–0.4%, respectively, and stent thrombosis is associated with a 4%–45% mortality (Gori, 2019). Furthermore, technical aspects of the procedure, for example, left main stents, may have an essential bearing on the subsequent risk of stent thrombosis. The trials addressing whether a long-term antiplatelet agent is needed in patients that have stents and require a DOAC, which suggest a DOAC alone may be safe, are not sufficiently powered to look at the important endpoint of stent thrombosis (Yasuda, 2019 and Lopes, 2019). Many consultant interventional cardiologists in the UK recommend their patients remain on a single antiplatelet agent if they have stents and need a long term DOAC, although this will very much vary on an individual case-by-case basis. Therefore, in patients with coronary stents who are taking a DOAC the cessation of the single antiplatelet agent should always be discussed in advance with the consultant interventional cardiologist responsible for the patient's care. Following the publication of three RCTs in 2018 the use of aspirin in primary prevention in cardiovascular disease is no longer routinely recommended and should only be considered, on a case-by-case basis, in those with a very high individual risk of cardiovascular events (Dasa, 2021).

P2Y₁₂-receptor antagonists

Antiplatelet drugs have a rapid onset of action, and irreversibly inhibit platelet activity. Clopidogrel, prasugrel and ticagrelor are antagonists of the P2Y₁₂ receptor on platelets. Clopidogrel plus aspirin is more potent than aspirin alone (Budaj, 2002). For clopidogrel, platelet function returns to normal 5–7 days after withdrawal of the drug (Korte, 2011). Prasugrel and ticagrelor are more rapidly acting and more potent platelet receptor antagonists than clopidogrel. Clopidogrel monotherapy may be used following a thromboembolic cerebrovascular accident, or for peripheral vascular disease. P2Y₁₂ receptor antagonists are frequently used as DAPT with aspirin in acute coronary syndrome (ACS) and after placement of coronary stents. Patients on

DAPT, with aspirin and a P2Y12 receptor antagonist, particularly in the context of coronary artery stents, are at high risk of thrombosis if drug therapy is discontinued. Without antiplatelet therapy coronary stents are at high risk of occlusion due to thrombosis, and this confers an approximate 40% risk of acute myocardial infarction or death. In one study, discontinuation of DAPT was associated with an HR of 161 for these events (Iakovou, 2005). DAPT is generally prescribed for 12 months after drug eluting stents (DES) implantation, though there have been occasional reported instances of thrombosis after this duration. Prasugrel and ticagrelor are now the main drugs of choice used for ACS in the UK. Prasugrel has been shown in a large UK observational series to be associated with a lower mortality (Olier, 2018). This has been confirmed in a large randomised open-label trial (Schüpke, 2019). The latest NICE guidelines for ACS now recommend prasugrel is used as the first line agent in ACS, unless the patient is on anticoagulant therapy, in which case clopidogrel is recommended. Clopidogrel is generally the first choice of P2Y12 inhibitor in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention (PCI) and the current guidelines recommend a 6-month course of DAPT post elective PCI (Knuuti, 2020). Where temporary cessation of P2Y12 inhibitors in patients with stents has been agreed, after discussion with the responsible consultant interventional cardiologist, then stopping the P2Y12 inhibitors 7 days pre procedure will minimize the bleeding risk. However, it should be noted that, depending on the P2Y12 agent, this time can be shortened dependent on the P2Y12 agent in use. In patients with a very high risk of stent thrombosis there may also be a role for bridging either with intravenous cangrelor and/or GIIbIIIa agents. However, the role of such bridging agents is beyond the remit of this guideline and this decision should be made along with the responsible consultant interventional cardiologist on a case-by-case basis (Valgimigli, 2018).

Bare metal stents (BMS), which only require 1 month of DAPT, are now much less frequently used and the national BCIS audit shows they are used in less than 15% of cases in the UK, and many units no longer even stock them. Their main indication is for use in patients with a high bleeding risk or requiring urgent major surgery. Many UK units now use BioFreedom DES, these are polymer-free drug coated stents, which have a license of 1 month of DAPT and are superior to BMS with respect to major safety endpoints including bleeding and restenosis rates (Urban, 2015). Finally, there is increasing evidence that with a number of third generation DESs 1 month of DAPT can safely be used in patients at high bleeding risk without an increase in ischaemic events (Kandzari, 2020; Varenne, 2017 and Watanabe, 2019). A single antiplatelet agent is continued in all cases after discontinuation of DAPT, this tends to be aspirin. In some cases, for example, patients who had a previous stroke, the patients may have aspirin stopped at the end of the DAPT course and clopidogrel continued long-term. The important issue of a single antiplatelet agent in patients on long-term DOACs is discussed in the previous section.

Finally, in patients on a DOAC for AF and stroke prophylaxis who need DAPT after stent implantation, evidence from trials such as the RE-DUAL trial indicate that much shorter courses of triple therapy followed by a course of DOAC and clopidogrel alone are safer than previous practice of triple therapy up to a year (Cannon, 2017). The European Society of Cardiology and NICE guidelines, for both ACS and elective stenting, now support shorter durations of triple therapy followed by a DOAC and clopidogrel as the current standard of care (Knuuti, 2020; Collet, 2021 and Ibanez, 2018).

The duration of DAPT post-PCI may also depend on a number of other factors, beyond the scope of this guideline. Therefore, in patients with coronary stents, we recommend that the endoscopist discusses the plan, with respect to potential DAPT cessation, with a consultant interventional cardiologist. Ideally this should be the consultant interventional cardiologist responsible for the patient's care, who did the stent procedure.

Warfarin and heparin

Updated literature searches were conducted on the use of warfarin and heparin in patients undergoing endoscopy. There were no new data to indicate a change to the existing protocols, as described in the previous guideline (Veitch, 2016).

DOACs

DOACs have been a major advance in anticoagulant therapy. Dabigatran is an inhibitor of thrombin, and rivaroxaban, apixaban and edoxaban inhibit FXa. They do not need routine monitoring, and INR and activated partial thromboplastin time (aPTT) are unreliable indicators of anticoagulant activity. Unlike warfarin they have a rapid onset of action and full anticoagulant activity is established within 3 hours of the first dose. They have relatively short half-lives, but these may be prolonged in renal failure, particularly for dabigatran. In patients undergoing a high-risk procedure with a low thrombotic risk we recommend

that the last dose of rivaroxaban, apixaban or edoxaban is taken 3 days before the procedure. Dabigatran may have to be stopped for longer than this, however, when renal function is significantly reduced (Schulman, 2015).

For patients on dabigatran with CrCl of 30–50 mL/min we recommend that the last dose of the drug is 5 days before the procedure. Dabigatran therapy is contraindicated in patients with CrCl < 30 mL/min. eGFR is a suitable alternative measurement of renal function, and the same numerical values apply for the purposes of these guidelines. If a patient on any DOAC is clinically deteriorating, his/her renal function should be checked before the procedure. These recommendations are supported by the findings of the PAUSE trial (Douketis, 2019). Three thousand and seven patients on apixaban, dabigatran or rivaroxaban due for elective interventional procedures had a standardised interruption of therapy: last dose of drug 2 days before low-risk procedures (including diagnostic GI endoscopy) and 3 days before high-risk procedures (including high-risk therapeutic GI endoscopy; e.g., polypectomy). This was extended to last dose 5 days before a high-risk procedure for dabigatran patients with CrCl < 50 mL/min. Resumption of therapy occurred at 1 day after low bleeding risk procedures and 2–3 days after high bleeding risk procedures. Low rates of major bleeding or arterial thromboembolism were observed. Low rates of venous thromboembolism were also observed although this was not a primary study outcome. We have maintained the recommendation to omit the morning dose of DOAC prior to low-risk endoscopic procedures, although the PAUSE trial demonstrates the safety of omitting the DOAC for 1 day before a low-risk endoscopic procedure if desired.

Bridging of anticoagulant therapy

Unfractionated heparin (UFH) and LMWH (LMWH) have short half-lives compared with warfarin and can be employed as an anticoagulation 'bridge' while warfarin is temporarily discontinued for endoscopic procedures considered to have a significant risk of bleeding. UFH is administered by continuous intravenous infusion and LMWH by subcutaneous injection once or two times a day. The former requires an inpatient stay in hospital while warfarin is discontinued, and then re-introduced, and also requires frequent monitoring of aPTT; the latter can often be managed in an outpatient setting without monitoring of anticoagulation levels. Some cardiologists have a preference for UFH for bridging warfarin in patients with metal heart valves. A meta-analysis demonstrated higher rates of bleeding in patients with mechanical heart valves bridged with LMWH versus UFH, but numbers were small in the LMWH studies (Passaglia, 2015). A small multicentre registry study

found no difference in adverse events between patients bridged with UFH or LMWH in this context (Spyropoulos, 2008), and bridging with LMWH is now commonplace. Guidelines from the American Heart Association and American College of Cardiology do not recommend one strategy over the other (Otto, 2021). Prosthetic metal heart valves in the mitral position are at particularly high risk of thrombosis if warfarin is temporarily discontinued for 5–7 days. Heparin bridging for patients with a bi-leaflet mechanical aortic valve replacement in the absence of AF is considered unnecessary in guidelines from the British Society of Haematology (Keeling, 2016) and from the American College of Cardiology/American Heart Association (Nishimura, 2017), but it is recommended in guidelines from the ESC and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Baumgartner, 2017). There are no high quality studies to inform us, and consequently levels of evidence are low quality in all three guidelines. We have now placed mechanical aortic valve replacement in the high-risk category requiring bridging, in line with European guidelines, but this should be decided in conjunction with local cardiology or cardiothoracic surgery services given the uncertainty. This should always be discussed with the consultant cardiologist responsible for the patient's care. The risk of thromboembolism with AF increases with additional cardiovascular factors such as hypertension, heart failure and diabetes and this risk has been quantified by the CHADS₂ score (annual risk of stroke increasing from 1.9% with a score of 1 to 18.2% with a score of 6). This has been updated with the CHA₂DS₂VASc scoring system in which the annual risk of stroke increases from 1.3% with a score of 1 to 15.2% with score of 9. A randomised, prospective, double-blind placebo-controlled trial was conducted in 1884 patients with AF undergoing a variety of operative procedures including approximately 50% GI endoscopy (Douketis, 2015). Patients were randomised to LMWH or placebo, and risk factors were well matched. Thirty-eight percent of the patients had CHADS₂ scores >3, <2% had mitral stenosis and ≤3.4% had CHADS₂ scores of 5 or 6. There was no significant difference in rates of thromboembolism between the LMWH and placebo groups, but there was a significant increase in major haemorrhagic events in the LMWH group versus placebo (3.2% vs 1.3%). Caution should be exercised when interpreting the results in the high-risk thromboembolic groups as the study was not designed or statistically powered to examine these categories. The previous BSG/ESGE guidelines (Veitch, 2016) do not recommend bridging for non-valvular AF, ASGE guidelines (Acosta, 2015) recommend bridging with LMWH for CHA₂DS₂VASc >2 and the APAGE/APSDE guidelines (Chan, 2018) recommend this for CHA₂DS₂VASc >5. CHADS₂ scores are unfortunately not directly equivalent to CHA₂DS₂VASc scores. Further research on the benefits of heparin bridging is required in high-risk patients with non-valvular AF on warfarin in order to determine the optimum approach, but it would be reasonable to consider bridging patients with CHADS₂ scores >5 as recommended by the British Society of Haematology (Keeling, 2016). This applies to patients with AF and a previous stroke or transient ischaemic attack (TIA), and three of the following factors: congestive cardiac failure, hypertension (>140/90 mm Hg or on antihypertensive medication), age >75 years or diabetes mellitus. Heparin bridging is also recommended for patients with AF who have had a stroke or TIA within 3 months (Keeling, 2016). Bridging with LMWH has also been studied in patients on DOACs. In a German registry, heparin bridging versus no bridging led to a higher rate of major bleeding (2.7% vs 0.5%, $p=0.01$) with no reduction in thromboembolism (Beyer-Westendorf, 2014). In the RELY trial bridging of dabigatran with LMWH resulted in higher major bleeding rates compared with no bridging (6.5% vs 1.8%, $p<0.001$) with no difference in thrombosis rates between the groups (Douketis, 2015). In a Japanese study of 16 977 patients on warfarin or DOACs undergoing a variety of high-risk endoscopy procedures a propensity matched analysis demonstrated a significant increase in postprocedural GI-bleeding and thromboembolism in patients who were bridged with heparin (Nagata, 2018). It should be noted that all patients were bridged with UFH rather than LMWH. For

colonoscopy in patients on warfarin who were bridged with LMWH, several studies have demonstrated an increase in postpolypectomy bleeding without a decrease in thromboembolic events (Ishigami, 2017; Lin, 2018 and Ono, 2019). Bridging with LMWH should, of course still be advocated for those patients on warfarin at high risk of thromboembolism, but patients should be advised of the increased risk of post-procedure bleeding. The safety of temporary cessation of DOAC therapy, without bridging, is supported by the findings of the PAUSE trial (Douketis, 2019). Patients with a history of venous thromboembolism within 3 months of commencing anticoagulant therapy are at high risk of recurrent thrombosis if anticoagulation is interrupted. Most of these patients are now commenced on a DOAC rather than warfarin, and bridging would not be recommended. Ideally, we should not interrupt anticoagulation in this high-risk group due to the risk of thrombosis; an elective low-risk procedure could be performed without interrupting anticoagulation if necessary, but it may be preferable to defer a high-risk procedure beyond 3 months anticoagulation if safe to do so. Patients with thrombophilia syndromes should be discussed with a haematologist. Factor V Leiden and the common prothrombin mutation F2G20210A are low-risk thrombophilias and bridging is not required. Patients with deficiencies of antithrombin, protein C or protein S are at higher risk of thrombosis, but in most of these patients bridging therapy will not be required.

Zoeken en selecteren

To answer the clinical question, the ESGE and BSG guideline was used: Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update (Veitch, 2021), which is an update of the previous version (Veitch, 2016). Development of this guideline comply with the requirements of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The literature review was adopted. No additional systematic review of the literature was performed.

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-10-2025

Beoordeeld op geldigheid : 23-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ASGE Standards of Practice Committee; Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Eloubeidi MA, Evans JA, Faulx AL, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shaikat A, Shergill AK, Wang A, Cash BD, DeWitt JM. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016 Jan;83(1):3-16. doi: 10.1016/j.gie.2015.09.035. Epub 2015 Nov 24. Erratum in: *Gastrointest Endosc.* 2016 Mar;83(3):678. PMID: 26621548.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S. doi: 10.1378/chest.08-0670. PMID: 18574265.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391. PMID: 28886619.
- Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss

- N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J.* 2014 Jul 21;35(28):1888-96. doi: 10.1093/eurheartj/eh557. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24394381.
- Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, Testa L, Sheiban I, Sangiorgi G. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(22):2667-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehl334. Epub 2006 Oct 19. PMID: 17053008.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19;377(16):1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28844193.
- Chan FKL, Goh KL, Reddy N, Fujimoto K, Ho KY, Hokimoto S, Jeong YH, Kitazono T, Lee HS, Mahachai V, Tsoi KKF, Wu MS, Yan BP, Sugano K. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut.* 2018 Mar;67(3):405-417. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315131. Epub 2018 Jan 13. PMID: 29331946; PMCID: PMC5868286.
- Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut.* 1994 Apr;35(4):464-6. doi: 10.1136/gut.35.4.464. PMID: 8174982; PMCID: PMC1374792.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliquet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehili J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 13;: PMID: 32860058.
- Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1326-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30730782; PMCID: PMC6699827.
- Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, Wirth D, Kaatz S. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol.* 2019 Jun;94(6):697-709. doi: 10.1002/ajh.25475. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30916798.
- Dasa O, Pepine CJ, Pearson TA. Aspirin in Primary Prevention: What Changed? A Critical Appraisal of Current Evidence. *Am J Cardiol.* 2021 Feb 15;141:38-48. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.11.014. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33221264.
- Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, Chrolavicius S, Hunt D, Keltai M, Franzosi MG; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation.* 2002 Sep 24;106(13):1622-6. doi: 10.1161/01.cir.0000029926.71825.e2. PMID: 12270853.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27;373(9):823-33. doi: 10.1056/NEJMoa1501035. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26095867; PMCID: PMC4931686.
- Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, Noack H, Oldgren J, Reilly P, Spyropoulos AC, Wallentin L, Connolly SJ. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost.* 2015 Mar;113(3):625-32. doi: 10.1160/TH14-04-0305. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25472710.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, Vanassche T, Verhamme P, Shivakumar S, Gross PL, Lee AYY, Yeo E, Solymoss S, Kassis J, Le Templier G, Kowalski S, Blostein M, Shah V, MacKay E, Wu C, Clark NP, Bates SM, Spencer FA, Arnaoutoglou E, Coppens M, Arnold DM, Caprini JA, Li N, Moffat KA, Syed S, Schulman S. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019 Nov 1;179(11):1469-1478. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2431. PMID: 31380891; PMCID: PMC6686768.
- Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with

drug-eluting stents. *Circulation*. 2009 Mar 31;119(12):1634-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.813667. Epub 2009 Mar 16. PMID: 19289638.

Gori T, Polimeni A, Indolfi C, Räber L, Adriaenssens T, Münzel T. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Apr;16(4):243-256. doi: 10.1038/s41569-018-0118-5. PMID: 30518952.

Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*. 2011 Oct;60(10):1327-35. doi: 10.1136/gut.2010.228437. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21490373.

Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005 May 4;293(17):2126-30. doi: 10.1001/jama.293.17.2126. PMID: 15870416.

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.

Ishigami H, Arai M, Matsumura T, Maruoka D, Minemura S, Okimoto K, Kasamatsu S, Saito K, Nakagawa T, Katsuno T, Yokosuka O. Heparin-bridging therapy is associated with a high risk of post-polypectomy bleeding regardless of polyp size. *Dig Endosc*. 2017 Jan;29(1):65-72. doi: 10.1111/den.12692. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27368065.

Jamula E, Lloyd NS, Schwalm JD, Airaksinen KE, Douketis JD. Safety of uninterrupted anticoagulation in patients requiring elective coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2010 Oct;138(4):840-7. doi: 10.1378/chest.09-2603. Epub 2010 Apr 30. PMID: 20435662.

January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e199-267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e272-4. PMID: 24682347; PMCID: PMC4676081.

Kandzari DE, Kirtane AJ, Windecker S, Latib A, Kedhi E, Mehran R, Price MJ, Abizaid A, Simon DI, Worthley SG, Zaman A, Choi JW, Caputo R, Kanitkar M, McLaurin B, Potluri S, Smith T, Spriggs D, Tolleson T, Nazif T, Parke M, Lee LC, Lung TH, Stone GW; Onyx ONE US/Japan Investigators. One-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention With Zotarolimus-Eluting Stents in High-Bleeding-Risk Patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020 Nov;13(11):e009565. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009565. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33167705; PMCID: PMC7665241.

Keeling D, Tait RC, Watson H; British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol*. 2016 Nov;175(4):602-613. doi: 10.1111/bjh.14344. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27714755.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242. PMID: 31504439.

Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, Eichinger S, von Heymann C, Hofmann N, Rickli H, Spannagl M, Ziegler B, Verheugt F, Huber K. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost*. 2011 May;105(5):743-9. doi: 10.1160/TH10-04-0217. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21437351.

Li DF, Chang X, Fang X, Wang JY, Yu ZC, Wei C, Xiong F, Xu ZL, Zhang DG, Liu TT, Luo MH, Wang LS, Yao J. Colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients on uninterrupted clopidogrel therapy: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2020 May;19(5):3211-3218. doi: 10.3892/etm.2020.8597. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32266017; PMCID: PMC7132234.

- Lin D, Soetikno RM, McQuaid K, Pham C, Doan G, Mou S, Shergill AK, Somsouk M, Rouse RV, Kaltenbach T. Risk factors for postpolypectomy bleeding in patients receiving anticoagulation or antiplatelet medications. *Gastrointest Endosc.* 2018 Apr;87(4):1106-1113. doi: 10.1016/j.gie.2017.11.024. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29208464.
- Little D, Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Witt DM, Monreal M, Crowther MA, Siegal DM. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019 Mar;175:102-109. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.020. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30743134.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30883055.
- Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, Hempel EL, Magnusson M, Frisk T, Schulman S. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood.* 2017 Oct 12;130(15):1706-1712. doi: 10.1182/blood-2017-05-782060. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28835439.
- Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Grossi E, Cestari R, Bianco MA, Pandolfo N, Dezi A, Casetti T, Lorenzini I, Germani U, Imperiali G, Stroppa I, Barberani F, Boschetto S, Gigliozzi A, Gatto G, Peri V, Buzzi A, Della Casa D, Di Cicco M, Proietti M, Aragona G, Giangregorio F, Allegrretta L, Tronci S, Michetti P, Romagnoli P, Piubello W, Ferri B, Fornari F, Del Piano M, Pagliarulo M, Di Mitri R, Trallori G, Bagnoli S, Frosini G, Macchiarelli R, Sorrentini I, Pietrini L, De Stefano S, Ceglia T, Chiozzini G, Salvagnini M, Di Muzio D, Rotondano G; Italian registry on upper gastrointestinal bleeding (Progetto Nazionale Emorragie Digestive--PNED 2). Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jun;105(6):1284-91. doi: 10.1038/ajg.2009.687. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20051943.
- Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2005 Aug;62(8):1217-20. doi: 10.1001/archneur.62.8.1217. PMID: 16087761.
- Nagata N, Sakurai T, Moriyasu S, Shimbo T, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Uemura N. Impact of INR monitoring, reversal agent use, heparin bridging, and anticoagulant interruption on rebleeding and thromboembolism in acute gastrointestinal bleeding. *PLoS One.* 2017 Sep 1;12(9):e0183423. doi: 10.1371/journal.pone.0183423. PMID: 28863196; PMCID: PMC5580916.
- Nagata N, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Watanabe K, Akiyama J, Uemura N, Niikura R. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. *Gut.* 2018 Oct;67(10):1805-1812. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313999. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28874418; PMCID: PMC6145295.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 11;70(2):252-289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.011. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28315732.
- Oakland K, Guy R, Uberoi R, Hogg R, Mortensen N, Murphy MF, Jairath V; UK Lower GI Bleeding Collaborative. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut.* 2018 Apr;67(4):654-662. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313428. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28148540.
- Oakland K, Kothiwale S, Forehand T, Jackson E, Bucknall C, Sey MSL, Singh S, Jairath V, Perlin J. External Validation of the Oakland Score to Assess Safe Hospital Discharge Among Adult Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding in the US. *JAMA Netw Open.* 2020 Jul 1;3(7):e209630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9630. PMID: 32633766; PMCID: PMC7341175.
- Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, Kinnaird T, Ludman P, de Belder MA, Baumbach A, Byrne J, Rashid M, Curzen N, Mamas MA; British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2018 Oct;104(20):1683-1690. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312366. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29437885.
- Ono S, Ishikawa M, Matsuda K, Tsuda M, Yamamoto K, Shimizu Y, Sakamoto N. Clinical impact of the perioperative management of oral anticoagulants in bleeding after colonic endoscopic mucosal resection. *BMC Gastroenterol.* 2019 Dec 2;19(1):206. doi: 10.1186/s12876-019-1124-8. PMID: 31791254; PMCID: PMC6889536.

- Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Järhult J, Nyström M, Pettersson E, Darvish B, Krook H, Swahn E, Eintrei C. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth*. 2010 Mar;104(3):305-12. doi: 10.1093/bja/aeq003. PMID: 20150346.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923. Epub 2020 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2021 Feb 2;143(5):e229. Erratum in: *Circulation*. 2023 Aug 22;148(8):e8. PMID: 33332150.
- Passaglia LG, de Barros GM, de Sousa MR. Early postoperative bridging anticoagulation after mechanical heart valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015 Sep;13(9):1557-67. doi: 10.1111/jth.13047. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26178802.
- Piran S, Khatib R, Schulman S, Majeed A, Holbrook A, Witt DM, Wiercioch W, Schünemann HJ, Nieuwlaet R. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv*. 2019 Jan 22;3(2):158-167. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024133. PMID: 30658963; PMCID: PMC6341194.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28693366.
- Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, Elbatta M, Alirhayim Z, Khalid F. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 15;113(4):662-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.044. Epub 2013 Nov 23. Erratum in: *Am J Cardiol*. 2015 Jul 1;116(1):166. PMID: 24355310.
- Radaelli F, Dentali F, Repici A, Amato A, Paggi S, Rondonotti E, Dumonceau JM. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2015 Aug;47(8):621-7. doi: 10.1016/j.dld.2015.03.029. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25935464.
- Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2003 Sep;58(3):369-73. PMID: 14528210.
- Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, Martel M, Bardou M, Gralnek I; RUGBE Investigators. Systematic review: the presenting international normalized ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33(9):1010-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04618.x. Epub 2011 Mar 8. PMID: 21385193.
- Schulman S, Carrier M, Lee AY, Shivakumar S, Blostein M, Spencer FA, Solymoss S, Barty R, Wang G, Hedde N, Douketis JD; Periop Dabigatran Study Group. Perioperative Management of Dabigatran: A Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2015 Jul 21;132(3):167-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015688. Epub 2015 May 12. PMID: 25966905.
- Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzensbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flügel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Möllmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schühlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tölg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31475799.
- Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? *Br J Haematol*. 2017 Apr;177(2):185-197. doi: 10.1111/bjh.14599. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28272736.
- Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 5;152(1):1-9. doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00179. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19949136.
- Siau K, Hannah JL, Hodson J, Widlak M, Bhala N, Iqbal TH. Stopping antithrombotic therapy after acute upper gastrointestinal bleeding is associated with reduced survival. *Postgrad Med J*. 2018 Mar;94(1109):137-142. doi: 10.1136/postgradmedj-2017-135276. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29101296.
- Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, Tapper EB, Ketwaroo GA, Thaker AM, Leffler DA. The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):328-35. doi: 10.1038/ajg.2014.398. Epub

2014 Dec 16. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2015 Mar;110(3):480. PMID: 25512338.

Smith MN, Deloney L, Carter C, Weant KA, Eriksson EA. Safety, efficacy, and cost of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in patients with factor Xa inhibitor-related bleeding: a retrospective study. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Aug;48(2):250-255. doi: 10.1007/s11239-019-01846-5. PMID: 30941571.

Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Kaatz S, Douketis J, Jacobson A, Petersen H; REGIMEN Investigators. Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anticoagulants (from the REGIMEN Registry). *Am J Cardiol*. 2008 Oct 1;102(7):883-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.042. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18805116.

Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbøl EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, Gundlund A, Lindhardt TB, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2015 Nov 16;351:h5876. doi: 10.1136/bmj.h5876. PMID: 26572685; PMCID: PMC4646074.

Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PMID: 29562325.

Strate LL, Orav EJ, Syngal S. Early predictors of severity in acute lower intestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2003 Apr 14;163(7):838-43. doi: 10.1001/archinte.163.7.838. PMID: 12695275.

Tapaskar N, Pang A, Werner DA, Sengupta N. Resuming Anticoagulation Following Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding Is Associated with Reduced Thromboembolic Events and Improved Mortality: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021 Feb;66(2):554-566. doi: 10.1007/s10620-020-06248-9. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32279174.

Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, Florigo R, Gluckman TJ, Hucker WJ, Mehran R, Messé SR, Perino AC, Rodriguez F, Sarode R, Siegal DM, Wiggins BS. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 4;76(5):594-622. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.053. Epub 2020 Jul 14. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 1;77(21):2760. PMID: 32680646.

Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iñiguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2038-47. doi: 10.1056/NEJMoa1503943. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26466021.

Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. PMID: 28886622.

Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR; SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):41-50. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32713-7. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29102362.

Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith LA, Radaelli F, Knight E, Gralnek IM, Hassan C, Dumonceau JM. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2016 Apr;48(4):385-402. doi: 10.1055/s-0042-102652. Epub 2016 Feb 18. Erratum in: *Endoscopy*. 2016 Apr;48(4):c1. PMID: 26890676.

Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, Dumonceau JM, Eaton D, Jerrome J, Lester W, Nylander D, Thoufeeq M, Vanbiervliet G, Wilkinson JR, Van Hooft JE. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Gut*. 2021 Sep;70(9):1611-1628. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325184. PMID: 34362780; PMCID: PMC8355884.

Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, Ohya M, Suwa S, Takagi K, Nanasato M, Hata Y, Yagi M, Suematsu N, Yokomatsu T, Takamisawa I, Doi M, Noda T, Okayama H, Seino Y, Tada T, Sakamoto H, Hibi K, Abe M, Kawai K, Nakao K, Ando K, Tanabe K, Ikari Y, Hanaoka KI, Morino Y, Kozuma K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Jun 25;321(24):2414-2427. doi: 10.1001/jama.2019.8145. PMID: 31237644; PMCID: PMC6593641.

Witt DM, Delate T, Garcia DA, Clark NP, Hylek EM, Ageno W, Dentali F, Crowther MA. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. Arch Intern Med. 2012 Oct 22;172(19):1484-91. doi: 10.1001/archinternmed.2012.4261. PMID: 22987143.

Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(12):1103-1113. doi: 10.1056/NEJMoa1904143. Epub 2019 Sep 2. Erratum in: N Engl J Med. 2021 Oct 21;385(17):1632. PMID: 31475793.

Periprocedureel beleid bij combinatie van antitrombotica

Uitgangsvraag

Wat is het optimale periprocedurele beleid bij patiënten die een combinatie van antitrombotica gebruiken en een electieve invasieve interventie ondergaan?

Aanbeveling

- Overweeg - waar mogelijk - om de interventie uit te stellen, tot de indicatie voor de gecombineerde therapie is vervallen.*
- Als dit niet mogelijk of wenselijk is: volg voor het bepalen van de stop - en herstarttijden de aanbevelingen zoals die zijn opgesteld voor de individuele antitrombotica:
 - DOACs
 - TAR
 - VKA
- Overleg bij twijfel of onduidelijkheid met de voorschrijver(s)/het specialisme waarvoor de antitrombotica geïndiceerd zijn, of de lokale stollingsexpert.

** Deze module richt zich niet op patiënten die duale trombocytenaggregatieremmers gebruiken. Adviezen daarover zijn te vinden in de module over periprocedureel beleid bij TARs.*

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria. Hierdoor konden er geen conclusies opgesteld worden over het effect van het continueren dan wel stoppen van de combinatietherapie (antistolling én plaatjesremmers) op de cruciale uitkomsten (trombo-embolische en bloedingscomplicaties en mortaliteit) en belangrijke uitkomsten (opnameduur, patiënttevredenheid en uitstel van chirurgie) in patiënten die een electieve interventie ondergaan.

De Richtlijn *Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs Joint ESAIC/ESRA guidelines* uit 2022 (Kietaihl, 2022) gaat in op de tijdsintervallen die aangehouden kunnen worden voor het stoppen van combinatietherapie. Zij geven hierbij aan dat combinaties van antitrombotica kunnen leiden tot een hoger bloedingsrisico. Tegelijkertijd is het niet duidelijk of deze combinatietherapie ook zou moeten leiden tot andere aanbevelingen voor het tijdstip waarop de antitrombotica gestopt zouden moeten worden. Het lijkt er voornamelijk niet op dat antistollingsmiddelen en plaatjesremmers direct met elkaar interacteren (Valina, 2019 en Kubitz, 2006). Wanneer antitrombotische geneesmiddelen worden gecombineerd, wordt in de literatuur gesteld dat het therapievrije tijdsinterval van het geneesmiddel met het langste interval moet worden aangehouden (Kietaihl, 2022).

In de *Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines* (Horlocker, 2018) wordt gesuggereerd dat de combinatie van NSAID's met ongefractioneerde heparine, LMWH, orale antistollingsmiddelen of

trombolytica het aantal spontane bloedingen verhoogt. Dit geldt ook voor de combinatie van aspirine en heparine. Zij bevelen daarom aan om voorzichtig om te gaan met neuraxiale technieken bij patiënten die NSAIDs gebruiken in combinatie met andere plaatjesremmers, orale antistolling, LMHW of ongefractioneerde heparine (Horlocker, 2018).

Er is dus geen bewijs beschikbaar over de specifieke situatie van gecombineerde antitrombotica. Daarmee is er geen grond voor het afwijken van de aanbevelingen zoals die gelden voor individuele antitrombotica, in ieder geval niet voor de situatie waarin het individuele antitromboticum gestopt wordt. De geldende aanbevelingen laten de individuele antitrombotica stoppen op farmacokinetische gronden, dus zoveel tijd tevoren dat het effect is uitgewerkt. Het is dus niet rationeel om bij gecombineerde antitrombotica een langere stoptermijn te overwegen: ook bij combinatietherapie wordt elk middel volgens zijn eigen tijdsinterval gestopt. Het is wel belangrijk allereerst te overwegen of de interventie uitgesteld kan worden (gecombineerde antitrombotische therapie is immers in principe tijdelijk).

De enige situatie waarin bovenstaande niet voldoet, is wanneer een enkel antitromboticum (andere middelen dan hierboven genoemd) gecontinueerd kan worden als de patiënt een interventie krijgt. Als de interventie niet uitgesteld kan worden, is ter overweging om één van beide middelen wel te onderbreken. Bij deze keuze moet de voorschrijver betrokken worden.

Voor NSAID's, dipyridamol, metamizol en SSRI's gelden geen beperkingen. Deze middelen kunnen ook in combinatie gecontinueerd worden en dan is het niet nodig om de interventie uit te stellen.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria. De overall kwaliteit van bewijs kon daarom niet bepaald worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Er zijn geen data over de voorkeur van patiënten in de perioperatieve setting. In de populatie patiënten met atriumfibrilleren (AF) zijn er wel studies die laten zien dat patiënten meer waarde hechten aan het voorkomen van een herseninfarct dan aan het voorkomen van een majeure bloeding (Loewen, 2017). Het ligt dus in de rede dat bij gecombineerde antitrombotica, die alleen voorkomen bij complexe patiënten, de afweging tussen risico op bloeding en risico op trombose expliciet in de spreekkamer wordt gemaakt en dat samen met de patiënt een besluit wordt genomen.

Kostenaspecten

De werkgroepleden kennen geen kosteneffectiviteitsstudies op dit onderwerp. Nu er geen studies zijn gevonden over effectiviteit en veiligheid kan er geen uitspraak gedaan worden over kosteneffectiviteit. Zowel bloedingen als trombotische complicaties kunnen tot (hoge) zorgkosten leiden.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Het al dan niet onderbreken van de antitrombotica heeft geen effect op de gezondheidsgelijkheid. Het is wel belangrijk dat onderbreken van antitrombotica goed gecommuniceerd wordt met patiënten, zodat de informatie ook begrijpelijk is voor mensen met minder gezondheids- of taalvaardigheid.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

Het al dan niet onderbreken of wijzigen van antitrombotica, afhankelijk van het toegenomen bloedingsrisico periprocedureel lijkt voor alle betrokkenen aanvaardbaar. De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren voor alle betrokkenen.

Duurzaamheid

In de keuze tussen het onderbreken of continueren van antitrombotica speelt duurzaamheid geen rol.

Haalbaarheid

De huidige adviezen voor perioperatief onderbreken van een antitromboticum sluiten aan bij de zorg die reeds geïmplementeerd is voor patiënten die orale antistollingsmiddelen of plaatjesremmers gebruiken. De aanbevelingen lijken daardoor vergelijkbaar en dus haalbaar te zijn in de praktijk.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Staken van antitrombotica is gebruikelijk rondom (electieve) interventies om zo het bloedingsrisico te reduceren. Anderzijds moet voorkomen worden dat patiënten tijdens het staken van de antitrombotica trombo-embolische problemen ondervinden.

Uit de literatuurstudie zijn geen relevante studies gekomen die voldoen aan de selectiecriteria. Er is dus geen bewijs om een andere aanpak aan te bevelen dan wordt aanbevolen voor de individuele antitrombotica. Het voorstel zou daarom zijn om interventies bij patiënten met gecombineerde antitrombotica zo mogelijk uit te stellen tot de indicatie voor één van beide vervallen is, waarbij overleg met de patiënt belangrijk is. Als dat niet mogelijk of wenselijk is, kunnen de richtlijnen voor ieder individueel antitromboticum gebruikt worden voor het bepalen van stop- en herstart beleid van gecombineerde antitrombotica. Hierbij is altijd overleg nodig met de voorschrijver en de patiënt.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling om de aanbevelingen te volgen zoals die zijn opgesteld voor de individuele antitrombotica.

Onderbouwing

Achtergrond

Patients often use combinations of antithrombotic medications. It is unknown what the best and safest management is when these antithrombotic medications have to be interrupted because of an elective (surgical) procedure. We performed an extensive literature search to inform the best periprocedural management; that is, with the lowest risk of thromboembolic or bleeding complications.

Samenvatting literatuur

Description of studies

No studies could be included in the analysis of the literature.

Results

No studies could be included in the analysis of the literature.

Summary of Findings

No studies could be included in the analysis of the literature.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the effects of interrupting combination therapy in patients undergoing elective surgery/procedure, compared to continuing the combination therapy perioperatively?

Table 1. PICO

Patients	Patients using combination of anticoagulants and antiplatelets (i.e. combination therapy*) and undergoing elective surgery/procedure
Intervention	Interrupting combination therapy (i.e. interrupting anticoagulants, interrupting antiplatelets, interrupting anticoagulants and antiplatelets, lowering dose of vitamin K antagonist or replacing clopidogrel/ticagrelor/prasugrel by acetylsalicylic acid)
Control	Continuing combination therapy
Outcomes	Venous thromboembolism (VTE), arterial thromboembolism (ATE), major bleeding, clinical relevant non-major bleeding (CRNMB), mortality, length of hospital stay, patient satisfaction, postponement of surgery
Other selection criteria	Study design: systematic reviews (and guidelines) Other criteria: focusing on >1 type of procedure/surgery, assessment of risk of bias of the individual studies, description of in- and excluded studies and complete search strategy

**Combination therapy was defined as combination of anticoagulants and antiplatelets:*

Anticoagulants

- *Vitamin K antagonists (VKA, warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon);*
- *Direct oral anticoagulants (DOAC, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran);*
- *Low molecular weight heparins (LMWH; enoxaparin, dalteparin, nadroparin, tinzaparin)*
- *Synthetic pentasaccharide fondaparinux;*
- *Unfractionated heparin (UFH; heparin).*

Antiplatelets

- *Aspirin (acetylsalicylic acid);*
- *Carbasalate calcium;*
- *P2Y12 inhibitors (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor);*
- *Dipyridamol.*

Relevant outcome measures

The guideline panel considered thromboembolic complications (venous as well as arterial), major bleeding, CRNMB and mortality as **critical** outcome measures for decision making; and length of hospital stay, patient satisfaction and postponement of surgery as **important** outcome measures for decision making.

The guideline panel defined the outcome measures as follows:

- Major bleeding: fatal bleeding, and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin levels of 1.24 mmol/L (20 g/L or greater) or more, or leading to a transfusion of 2 U or more of whole blood or red cells, as defined by International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).
- Clinical relevant non-major bleeding: Any sign or symptom of hemorrhage (e.g., more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for the ISTH-definition of major bleeding but does meet at least one of the following criteria:
 - requiring medical intervention by a healthcare professional;
 - leading to hospitalization or increased level of care;
 - prompting a face to face (i.e., not just a telephone or electronic communication) evaluation (Kaat, 2015).

A priori, the guideline panel did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following as a minimal clinically (patient) important difference:

- Net clinical benefit, VTE, major bleeding, mortality, CRNMB, ATE: risk difference of 3%*.
- For all other outcome measures, the default thresholds proposed by the international GRADE working group were used as a threshold for clinically relevant differences: a 25% difference in relative risk (RR) for dichotomous outcomes ($RR < 0.8$ or $RR > 1.25$), and 0.5 standard deviations (SD) for continuous outcomes.

**Based on the differences applied in the guidelines on thromboprophylaxis in patients with COVID-19. This working group derived the minimal clinically (patient) important differences from the ACCP (2012).*

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2019 until September 12th 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 1.719 hits (785 guidelines, 934 systematic reviews).

Systematic reviews were selected based on the following criteria:

- Comparison between interruption vs continuation of combination therapy in patients undergoing elective surgery/procedure.
- Focusing on >1 type of procedure/surgery.

- Assessment of risk of bias of the individual studies.
- Description of in- and excluded studies.
- Complete search strategy.

Initially, thirteen studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and no study was included.

Besides, guidelines were checked whether recommendations on periprocedural management on combination therapy were included. Initially, 23 guidelines were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 21 guidelines were excluded and two guidelines were included. These guidelines can not be included in analysis of the literature, but will be incorporated in the evidence to decision framework (see 'overwegingen').

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid : 01-05-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, Schlimp CJ, Vandermeulen E, Volk T, von Heymann C, Wolmarans M, Afshari A. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2022 Feb 1;39(2):100-132. doi: 10.1097/EJA.0000000000001600. PMID: 34980845.
- Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol.* 2006 Sep;46(9):981-90. doi: 10.1177/0091270006292127. PMID: 16920892.
- Loewen PS, Ji AT, Kapanen A, McClean A. Patient values and preferences for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. A Narrative Systematic Review. *Thromb Haemost.* 2017 Jun 2;117(6):1007-1022. doi: 10.1160/TH16-10-0787. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28276567.
- Valina C, Bömicke T, Abdelrazek S, Eltaweel S, Stratz C, Ferenc M, Trenk D, Chafai A, Neumann FJ, Hochholzer W. Pharmacodynamic safety of clopidogrel monotherapy in patients under oral anticoagulation with a vitamin K antagonist undergoing coronary stent implantation. *Platelets.* 2019;30(6):714-719. doi: 10.1080/09537104.2018.1506099. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30212276.

Strategie in geval van bloeding of ingrepen

Deze module is onderverdeeld in submodules, zie hieronder.

Verantwoording

Publicatiedatum : 06-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Beleid bloedingen of ingreep bij VKA

Uitgangsvraag

Welke farmacologische behandeling kunnen we het beste toepassen bij patiënten die vitamine K-antagonisten ontvangen en een bloeding krijgen/een ingreep moeten ondergaan?

Aanbeveling

Bij patiënten met ernstige bloedingen of noodzaak tot acute ingreep onder VKA-behandeling:

- Onderbreek tijdelijk VKA.
- Geef 5 tot 10 mg vitamine K. Bij fenprocoumon dient vitamine K nog een aantal dagen gesuppleerd te worden.
- Geef PCC in een vaste dosis of variabele dosis op basis van INR en gewicht.
- Geef geen plasma om het effect van de VKA te antagoniseren.
- Maak ziekenhuisbreed afspraken over het toedienen van een variabele dosis of vaste dosis PCC en handel hiernaar.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de geïnccludeerde studies zijn we onzeker over het effect van PCC versus plasma, hoge dosis versus lage dosis PCC en een vaste versus variabele dosis PCC op de cruciale uitkomsten mortaliteit en stoppen van de bloeding bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. Uit de literatuuranalyse bleek een mogelijk voordeel van PCC ten opzichte van plasma voor de belangrijke uitkomstmaat normalisatie van INR. De geïnccludeerde studies werden sterk beperkt door de kleine aantallen patiënten en/of aantal events. Ook was er sprake van beperkingen in de studieopzet. De bewijskracht voor deze cruciale uitkomstmaten is daarom zeer laag. Hiermee komt de overall bewijskracht uit op zeer laag. Er is voor deze vraag duidelijk nog sprake van een kennislacune.

Er zijn diverse retrospectieve studies uitgevoerd naar de effecten van PCC versus plasma op mortaliteit (Majeed, 2014; Hickey, 2013; Rowe, 2016; Maguire, 2019). De resultaten uit deze studies zijn inconsistent. Zemrak (2019) voerde een retrospectieve studie uit naar een lage dosis versus een hoge dosis PCC. In de lage dosis groep overleden 9,6% van de patiënten, ten opzichte van 21,3% in de hoge dosis groep. Ook rapporteert Zemrak (2019) gegevens over het bereiken van een effectieve klinische respons. In de lage dosis groep hadden 74,7% patiënten een effectieve klinische respons, ten opzichte van 79,5% patiënten in de hoge dosis groep. Al met al kan er geen zekere uitspraak worden gedaan over de optimale dosis van PCC.

Interruptie van VKA kan voldoende zijn voor patiënten die een electieve ingreep moeten ondergaan, of voor asymptomatische patiënten met een verhoogde INR en laag risico op bloedingen. De daling van de INR is afhankelijk van het gebruikte antistollingsmiddel: acenocoumarol heeft een halfwaarde tijd van ongeveer 11 uur, terwijl dit voor fenprocoumon 160 uur bedraagt (Fondevila, 2001; Ageno, 2002). Toediening van vitamine

K resulteert in een meetbare daling van de INR vanaf zes uur, met een maximaal effect na 24 uur. Intraveneuze toediening heeft een sneller effect dan oraal. In de meeste gevallen volstaat een dosis van 1 tot 10 mg vitamine K om de INR te normaliseren.

Niet geactiveerde PCC bevat de vier vitamine K afhankelijke procoagulante factoren (II, VII, IX, X), naast proteïne C en proteïne S. PCC heeft een direct effect op de door VKA veroorzaakte stollingsstoornis. In Nederlandse ziekenhuizen worden twee doseringsstrategieën voor PCC gebruikt om VKA te couperen. De eerste is de dosis die wordt geadviseerd door de leverancier, afhankelijk van de initiële INR, lichaamsgewicht en/of de streef INR (variabele dosis regime). De tweede is een vaste dosis, onafhankelijk van het lichaamsgewicht en de INR. Bij het gebruik van PCC is het risico op trombose mogelijk verhoogd; dit is in de praktijk echter zeldzaam (Leissinger, 2008). Tevens bestaat bij zowel plasma als PCC de (theoretische) kans op door bloed overdraagbare infecties. Gegeven de lange halfwaardetijd van met name fenprocoumon, en de korte halfwaardetijd van de relevante stollingsfactoren in PCC, is toediening van vitamine K (soms meerdere dagen) naast PCC geïndiceerd om rebound te voorkomen.

Voor PCC is geen bloedgroepbepaling nodig, het geeft geen risico op volume-overload en het kan worden toegediend in 15 tot 30 minuten.

Gepooled plasma bevat alle stollingsfactoren in de concentraties, zoals die bij gezonde donoren worden gevonden. Daardoor kan plasma worden gebruikt bij het acuut couperen van VKA (Ageno, 2009). Belangrijk nadeel van het geven van plasma is de volumebelasting, het (zeer kleine) risico op door bloed overdraagbare infecties, de relatief lage concentratie stollingsfactoren en de relatief lange duur van de infusie.

Er zijn geen studies beschikbaar over het beleid bij patiënten die met VKA behandeld worden en een acute ingreep moeten ondergaan. Er zijn geen redenen bekend die een afwijkend beleid voor deze groep zouden ondersteunen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het doel van de behandeling is om bij patiënten met een bloeding of de noodzaak voor een acute ingreep en die behandeld worden met VKA, de bloedstolling zo snel mogelijk te normaliseren. Het voordeel van deze behandeling is dat de bloeding mogelijk eerder gestopt kan worden of dat een ingreep eerder of met een normaal bloedingsrisico kan worden uitgevoerd. Een mogelijk nadeel is dat als de stolling weer normaal is, er een kans is op een trombose of trombotische complicatie. Dit komt enerzijds omdat de behandeling met de VKA is onderbroken (en deze was gestart om trombose te voorkomen), anderzijds omdat de toediening van stollingsfactoren een extra kans op trombose zou kunnen geven. Het is belangrijk om de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt te bespreken. Handreikingen hiervoor zijn te vinden in de module over communicatie met de patiënt (<https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten>). In veel gevallen zal er echter sprake zijn van een acute situatie, waarbij er niet gevraagd kan worden naar de wensen van de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

Khorsand (2013) voerde een kosteneffectiviteitsanalyse uit naar het gebruik van een lage vaste dosis versus een hoge variabele dosis PCC bij patiënten met bloedingen onder VKA behandeling. Uit de kosteneffectiviteitsanalyse bleek dat er met het gebruik van een lage vaste dosis PCC gemiddeld € 1634,- per patiënt tot € 2100,- per succesvol behandelde patiënt bespaard kon worden. Khorsand (2013) concludeert op basis van deze gegevens dat een lage vaste dosis van 1040 IU IX PCC meer kosteneffectief is dan een hoge variabele dosis PCC, bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Het toedienen van PCC en vitamine K gebeurt heel regelmatig in het ziekenhuis en vooral ook op de spoedeisende hulp. Er worden daarom geen belemmeringen verwacht.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Ondanks het feit dat er beperkt bewijs is voor het effect van toediening van PCC op de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en stoppen van de bloeding, is het aannemelijk dat de toediening van PCC aan een patiënt met een bloeding of noodzaak tot een acute ingreep onder VKA-behandeling zorgt voor een snelle correctie van de INR (Sarode, 2013). Hiermee zal de invloed van de VKA op de bloeding eerder onderbroken worden of kan een acute ingreep uitgevoerd worden met een normaal bloedingsrisico. Om een reboundeffect te voorkomen nadat PCC is uitgewerkt, is het belangrijk om tevens vitamine K toe te dienen. Indien een patiënt behandeld wordt met fenprocoumon zal het nodig zijn de vitamine K nog een aantal dagen te suppleren als de VKA gestopt moet blijven. Uit de literatuur blijkt geen duidelijke voorkeur voor een vaste versus een variabele dosis op basis van INR en gewicht. Wel kunnen er mogelijk kosten bespaard worden met het gebruik van een lage vaste dosis. Het is belangrijk dat er per ziekenhuis een afspraak wordt gemaakt over de te hanteren dosis PCC.

Onderbouwing

Achtergrond

Bij patiënten die Vitamine K-Antagonisten (VKA) gebruiken, kan het nodig zijn om het effect van deze middelen te couperen. Bijvoorbeeld voor asymptomatische patiënten met excessief verhoogde International Normalized Ratio (INR) waarden, patiënten met bloedingen of patiënten waarbij een invasieve procedure nodig is. Er zijn verschillende therapeutische opties: VKA kan gestopt worden, er kan vitamine K toegediend worden of er kan plasma of een vier-factoren Protrombine Complex Concentraat (PCC) gegeven worden (Garcia, 2009; Ageno, 2009). De genoemde opties kunnen ook worden gecombineerd. Er kleven verschillende voor- en nadelen aan het gebruik van plasma of PCC bij patiënten onder VKA-gebruik.

*Aangezien we in Nederland geen drie-factoren PCC gebruiken, laten we deze variant buiten beschouwing in de uitwerking van deze module.

Conclusies / Summary of Findings

PCC + plasma versus plasma alleen

- GRADE	Het is onzeker wat het effect is van PCC plus plasma versus plasma bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Boulis, 1999)</i>

Plasma versus PCC

Zeer laag GRADE	Mortaliteit Het is onzeker wat het effect is van PCC versus plasma op mortaliteit bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Sarode, 2013; Karaca, 2014; Steiner, 2016)</i>

Zeer laag GRADE	Stoppen van bloeding Het is onzeker wat het effect is van PCC versus plasma voor het stoppen van bloedingen bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Sarode, 2013; Karaca, 2014; Steiner, 2016)</i>

Zeer laag GRADE	Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE Het is onzeker wat het effect is van PCC versus plasma op het optreden van een ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Sarode, 2013; Steiner, 2016)</i>

Zeer laag GRADE	Bijwerkingen Het is onzeker wat het effect is van PCC versus plasma op het optreden van serieuze nadelige effecten bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Sarode, 2013; Steiner, 2016)</i>

Laag GRADE	Normalisatie INR Het zou kunnen dat toediening van PCC leidt tot een effectievere normalisatie van de INR bij patiënten met een bloeding onder VKA gebruik ten opzichte van een behandeling met plasma. <i>Bronnen: (Sarode, 2013; Karaca, 2014; Steiner, 2016)</i>

Lage versus hoge dosis PCC

Zeer laag GRADE	Mortaliteit Het is onzeker wat het effect is van een lage dosis PCC versus een hoge dosis PCC op mortaliteit bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Kerebel, 2013)</i>

Zeer laag GRADE	Stoppen van bloeding Het is onzeker wat het effect is van een lage dosis PCC versus een hoge dosis PCC op het stoppen van een bloeding bij patiënten onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Kerebel, 2013)</i>

Zeer laag GRADE	Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE Het is onzeker wat het effect is van een lage dosis PCC versus een hoge dosis PCC op ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Kerebel, 2013)</i>

Zeer laag GRADE	Bijwerkingen Het is onzeker wat het effect is van een lage dosis PCC versus een hoge dosis PCC op het optreden van bijwerkingen bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Kerebel, 2013)</i>

Zeer laag GRADE	Normalisatie INR Het is onzeker wat het effect is van een lage dosis PCC versus een hoge dosis PCC op de normalisatie van INR bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Kerebel, 2013)</i>

Vaste versus variabele dosis PCC

Zeer laag GRADE	Mortaliteit Het is onzeker wat het effect is van een vaste dosis versus een variabele dosis PCC op mortaliteit bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012)</i>

Zeer laag GRADE	Stoppen van bloeding Het is onzeker wat het effect is van een vaste dosis PCC versus een variabele dosis PCC op het stoppen van een bloeding bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012)</i>
- GRADE	Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van een ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE na een vaste dosis PCC versus een variabele dosis PCC bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik.
- GRADE	Bijwerkingen Er zijn geen gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van bijwerkingen na een vaste dosis PCC versus een variabele dosis PCC bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik.
Zeer laag GRADE	Normalisatie INR Het is onzeker wat het effect is van een vaste dosis PCC versus een variabele dosis PCC op de normalisatie van INR bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. <i>Bronnen: (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012)</i>

Samenvatting literatuur

In de ACCP richtlijn van 2012 wordt in hoofdstuk 9.3 (treatment of anticoagulant-related bleeding) de behandeling van VKA gerelateerde bloedingen beschreven (ACCP, 2012). De literatuur voor deze paragraaf is niet systematisch weergegeven. Hieronder beschrijven we de studies die in paragraaf 9.3 van de ACCP richtlijn worden beschreven. Daarnaast zijn alle studies die gevonden werden met de twee systematische zoekacties toegevoegd aan de literatuuranalyse.

In deze module werken we de volgende subthema's uit:

- PCC + plasma versus plasma alleen
- Plasma versus PCC
- Hoge versus lage dosis PCC
- Vaste versus variabele dosis PCC

PCC + plasma versus plasma alleen

In de ACCP richtlijn wordt één studie beschreven die PCC plus plasma vergeleek met enkel plasma bij 13 patiënten (vijf in PCC en acht in plasmagroep (Boulis, 1999)). PCC plus plasma corrigeerde de INR sneller dan plasma alleen (2,95 versus 8,9 uur, $p < 0,01$). Vijf van de acht patiënten in de plasmagroep hadden een

significante volumeoverbelasting, in vergelijking met geen complicaties in de combinatiegroep, ondanks monitoren van cardiovasculaire ziekten (CVD) en het gebruik van furosemide.

Er werden met beide zoekacties geen additionele studies gevonden.

Plasma versus PCC

Er werden 2 RCT's (Steiner, 2016; Sarode, 2013) en 1 vergelijkende studie gevonden waarin PCC werd vergeleken met plasma (Karaca, 2014).

Beschrijving van de studies

De studie van Sarode (2013) is een multicenter RCT. Patiënten (n=212) ouder dan 18 jaar met VKA therapie met een INR > 2 en een acute majeure bloeding werden geïnccludeerd. Patiënten in de interventiegroep kregen PCC gebaseerd op INR en gewicht in een enkele intraveneuze dosis (n=103), patiënten in de controlegroep kregen plasma (n=109). In beide groepen kregen patiënten vitamine K middels trage IV infusie (5 tot 10 mg) of volgens de lokale klinische praktijk (niet nader omschreven). De gemiddelde leeftijd was $69,8 \pm 12,8$ jaar in de plasmagroep en $69,8 \pm 13,9$ jaar in de PCC groep. In de groepen was 49% (plasma) en 51% (PCC) man. In deze studie wordt het aantal patiënten met een goed hemostatisch effect beschreven. Deze zijn gemeten door een onafhankelijke adjudicatie commissie aan de hand van een hemostatische effectiviteitschaal, ontwikkeld in samenwerking met de Amerikaans Voedsel- en WarenAutoriteit (FDA). De definities die bij deze schaal gebruikt zijn, zijn te vinden in het online data-supplement bij het artikel.

Steiner (2016) voerde een multicenter, open-label, blinded-endpoint RCT uit naar het gebruik van PCC versus plasma bij patiënten die behandeld werden met VKA met een hersenbloeding. Patiënten ouder dan 18 jaar die zich presenteerden binnen

12 uur na de eerste verschijnselen werden gerandomiseerd voor plasma IV 20mL/kg (n=23) of PCC IV 30IU/kg (n=27). De gemiddelde leeftijd was $76,6 \pm 7,6$ jaar in de plasma groep en $74,7 \pm 8,7$ jaar in de PCC groep. In de groepen was 65% (plasma) en 59% (PCC) man. Alle patiënten ontvingen gelijktijdig 10mg IV vitamine K. De primaire uitkomstmaat van deze studie was het percentage patiënten dat een INR van 1,2 of lager had op 3 uur na de start van de behandeling. Patiënten waarbij dit niet het geval was, ontvingen additionele PCC; ook mensen in de plasma groep. De studie werd vroegtijdig gestopt omdat er meer bloedingen voorkwam in de plasma groep dan in de PCC groep.

In de studie van Karaca (2014) werden patiënten (n=40) met alle gastro-intestinale bloedingen die warfarine gebruikten geïnccludeerd. De patiënten ontvingen PCC volgens doseringsschema (op basis van INR en lichaamsgewicht) of plasma. Patiënten werden door de auteurs ingedeeld in de groepen. De criteria hiervoor, en de wijze waarop dit gebeurde, zijn niet beschreven. Patiënten kregen een endoscopie bij een INR < 2,1. Dit was in de PCC-groep na gemiddeld 8 uur (range 6 tot 12 uur) en in de plasmagroep na 12 uur (range 8 tot 24 uur). De gemiddelde leeftijd was 66,5 (40 tot 88) jaar in de plasma groep en 68,3 (48 tot 86) jaar in de PCC groep. In de groepen waren 10/20 (plasma) en 12/20 (PCC) man.

Resultaten

Mortaliteit

Steiner (2016) rapporteert mortaliteit na 90 dagen. In de PCC groep overleden 5/27 (19%) patiënten, ten opzichte van 8/23 (35%) patiënten in de plasma groep (RR: 0,53; 95%BI: 0,20 tot 1,40). Sarode (2013) rapporteert mortaliteit na 30 dagen. In de PCC groep overleden 6/103 (5,8%) van de patiënten, ten opzichte van 5/109 (4,6%) van de patiënten in de plasma groep (RR: 1,27; 95%BI: 0,40 tot 4,03). Karaca (2014) rapporteert mortaliteit tijdens de ziekenhuisopname. In beide groepen overleed 1/20 van de patiënten.

Stoppen van bloeding

Het stoppen van de bloeding wordt in twee studies beschreven (Sarode, 2013; Karaca, 2014). In de studie van Sarode (2013) werd een schaal voor het beoordelen van hemostatische effectiviteit ontwikkeld (deze is te vinden in de data supplement bij deze studie). Het aantal patiënten waarbij binnen 24 uur na het starten van de infusie excellente of goede hemostase werd bereikt was 71 (72,4%) na PCC in vergelijking met 68 (65,4%) na plasma, waarmee aan de gestelde criteria voor non-inferioriteit werd voldaan. In de studie van Karaca (2014) werd een 'upper endoscopy' uitgevoerd om actieve bloedingen op te sporen op het moment dat de INR was gedaald naar 2,1 of lager. Na PCC werd bij 20/20 patiënten (100%) geen actieve bloeding gevonden in vergelijking met 13/20 (65%) van de patiënten na plasma ($p=0,008$). Steiner (2016) rapporteert gegevens over het gemiddelde hematoomvolume na 24 uur. Voor de PCC groep was dit $9,7 \pm 20,9$ ml, ten opzichte van $23,7 \pm 28,4$ ml in de plasma groep ($p=0,023$).

Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE

Steiner (2016) rapporteert het aantal trombo-embolische events binnen 90 dagen. Hierbij waren er in de PCC groep 2 ischemische beroertes, 4 longembolieën en 1 diepe veneuze trombose, ten opzichte van 2 ischemische beroertes in de plasma groep. Per patiënt kunnen er meerdere events gerapporteerd zijn. Sarode (2013) rapporteert het aantal trombo-embolische adverse events tijdens de studieperiode. In de PCC groep waren er 8/103 (7,8%) events, ten opzichte van 7/109 (6,4%) events in de plasma groep (RR 1,21; 95%BI 0,45 tot 3,22). Naar inschatting van de onderzoekers waren er respectievelijk 4 en 3 events gerelateerd aan de behandeling.

Bijwerkingen Sarode (2013) rapporteert de *serious adverse events* (SAE's) na 30 dagen. Bij 32/103 (31,1%) van de patiënten na PCC en 26/109 (23,9%) na plasma trad er een SAE op (RR: 1,30; 95%BI: 0,84 tot 2,03). Naar inschatting van de onderzoekers waren twee van deze events in de PCC groep en vier in de plasma groep gerelateerd aan de behandeling. Steiner (2016) rapporteert het aantal SAE's na 90 dagen. Hierbij worden ook de trombo-embolische events meegenomen (zie kopje ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE). In de PCC groep werden er naast deze trombo-embolische events zeven gevallen met vergroting van de bloeding gerapporteerd, ten opzichte van negen gevallen in de plasma groep. Daarnaast overleden er respectievelijk 1 patiënt (PCC groep) en zes patiënten (plasma groep) aan een vergroting van de bloeding.

Normalisatie INR

Steiner (2016) rapporteert het aantal patiënten dat binnen 3 uur een $INR \leq 1,2$ heeft. In de PCC groep gold dit voor 18/27 (67%) patiënten, ten opzichte van 2/23 (9%) patiënten in de plasma groep (OR 30,6; 95%BI 4,7 tot 197,9). Karaca (2014) rapporteert de INR 6 uur na de opname. De patiënten in de PCC groep hadden een gemiddelde INR van 1,52 (1,09 tot 2,13); in de plasma groep was dit 2,41 (1,19 tot 5,0; $p < 0,001$). Sarode

(2013) rapporteert het aantal patiënten met $INR \leq 1,3$ op een half uur na het beëindigen van de transfusie. In de PCC groep gold dit voor 61/98 (62,2%) patiënten, ten opzichte van 10/104 (9,6%) patiënten in de plasma groep (RR 6,47; 95%BI 3,52 tot 11,90).

De resultaten zijn in verband met verschillen in studie opzet en diversiteit in rapportage van de uitkomstmaten niet gepoold.

Bewijskracht

Mortaliteit

De bewijskracht voor RCTs begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, vanwege het geringe aantal events (imprecisie, 2 punten), inconsistentie van de resultaten (1 punt) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). Een van de geïncludeerde RCT's (Steiner, 2016) werd beperkt doordat een groot deel van de patiënten uit de plasma groep ook PCC ontving, namelijk bij een $INR \geq 1,2$ na 3 uur. In de studie van Sarode (2013) waren de behandelaars niet geblindeerd.

De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is verlaagd naar zeer laag, gezien het geringe aantal events (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet. In de studie van Karaca (2014) was niet duidelijk hoe werd bepaald welke behandeling de patiënt ontving.

Op basis van het best beschikbare bewijs, is de bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit zeer laag.

Stoppen van bloeding

De bewijskracht voor RCTs begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen van bloeding is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, vanwege het geringe aantal events (imprecisie, 2 punten) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). Een van de geïncludeerde RCT's (Steiner, 2016) werd beperkt doordat een groot deel van de patiënten uit de plasma groep ook PCC ontving, namelijk bij een $INR \geq 1,2$ na 3 uur. In de studie van Sarode (2013) waren de behandelaars niet geblindeerd.

De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen van de bloeding is verlaagd naar zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet. In de studie van Karaca (2014) was niet duidelijk hoe werd bepaald welke behandeling de patiënt ontving.

Er is sprake van heterogeniteit in de resultaten. Dit zou kunnen worden verklaard door de verschillende meetmomenten. In de studie van Sarode (2013) en Steiner (2016) wordt gemeten na een periode van 24 uur, terwijl in de studie van Karaca (2014) gemeten wordt op het moment dat de INR daalt onder 2,1. Omdat het effect in de drie studies een voordeel van PCC op het stoppen van bloedingen laten zien, is voor de heterogeniteit niet gedowngrade (geen onzekerheid over de richting van het effect).

Op basis van het best beschikbare bewijs, is de bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen van bloeding zeer laag.

Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (imprecisie, 2 punten) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). De geïncludeerde RCT (Steiner, 2016) werd beperkt doordat een groot deel van de patiënten uit de plasma groep ook PCC ontving, namelijk bij een $\text{INR} \geq 1,2$ na 3 uur. In de studie van Sarode (2013) waren de behandelaars niet geblindeerd.

Bijwerkingen

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (imprecisie, 2 punten) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). Een van de geïncludeerde RCT's (Steiner, 2016) werd beperkt doordat een groot deel van de patiënten uit de plasma groep ook PCC ontving, namelijk bij een $\text{INR} \geq 1,2$ na 3 uur. In de studie van Sarode (2013) waren de behandelaars niet geblindeerd.

Normalisatie INR

De bewijskracht voor RCTs begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat normalisatie van INR is met twee niveaus verlaagd naar laag, vanwege het geringe aantal events (imprecisie, 1 punt) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). In de studie van Sarode (2013) waren de behandelaars niet geblindeerd.

De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat INR is verlaagd naar zeer laag, gezien het geringe aantal events (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet. In de studie van Karaca (2014) was niet duidelijk hoe werd bepaald welke behandeling de patiënt ontving.

Op basis van het best beschikbare bewijs, is de bewijskracht voor de uitkomstmaat normalisatie INR laag.

Lage versus hoge dosis PCC

Er werd 1 RCT (Kerebel, 2013) gevonden waarin een lage dosis PCC werd vergeleken met een hoge dosis PCC.

Beschrijving van de studies

In de gerandomiseerde studie van Kerebel (2013) werden patiënten met objectief gediagnosticeerde VKA-geassocieerde intracerebrale bloedingen (CT of MR) in 22 centra in Frankrijk gerandomiseerd naar 25 of 40 IU/kg PCC infusie. Indien geen INR van $< 1,5$ werd bereikt, kregen de patiënten een tweede dosis met PCC 10 minuten na het einde van de infusie. Alle patiënten kregen tevens 5 mg vitamine K IV toegediend. Patiënten werden tot 30 dagen na infusie gevolgd. In totaal werden 59 patiënten geïncludeerd ($n=29$ lage dosis, $n=30$ hoge dosis). Voor 14 patiënten ($n=6$ lage dosis en $n=8$ hoge dosis) waren geen complete data beschikbaar voor de complete follow-up duur. Redenen hiervoor waren overlijden ($n=8$), overplaatsing ($n=3$), lost to follow-up ($n=2$) en ontslag uit het ziekenhuis ($n=1$). De gemiddelde leeftijd was $77,7 \pm 9,4$ jaar in de lage dosis groep en $75,2 \pm 11,1$ jaar in de hoge dosis groep. In de groepen was 65,5% (lage dosis) en 76,7% (hoge dosis) man.

Resultaten

Mortaliteit

Kerebel (2013) rapporteerde mortaliteit na 30 dagen. In de lage dosis groep overleden 4/29 (13,8%) van de patiënten, ten opzichte van 6/30 (20%) in de hoge dosis groep (RR 0,69; 95%BI 0,22 tot 2,19).

Stoppen van bloeding

Kerebel (2013) rapporteert gegevens over het stoppen van de bloeding. Dit werd gemeten aan de hand van het gemiddelde hematoom volume na 48 uur (in 19 patiënten). Bij patiënten in de lage dosis groep was het gemiddelde volume $33,2 \pm 33,9$ in vergelijking met $28,7 \pm 31,4$ bij de patiënten in de hoge dosis groep ($p=0,713$).

Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE

Kerebel (2013) rapporteerde trombo-embolische events tot 30 dagen. In de lage dosis groep hadden 2/29 (6,9%) van de patiënten tenminste één trombo-embolisch event, ten opzichte van 2/30 (6,7%) in de hoge dosis groep (RR 1,03; 95% BI 0,16 tot 6,86).

Bijwerkingen

Kerebel (2013) rapporteert het aantal adverse events (AE) tot 30 dagen. In totaal hadden 24/29 (82,8%) patiënten in de lage dosis groep ten minste een *adverse event* (AE) in vergelijking met 25/30 (83,3%) patiënten in de hoge dosis groep (RR 0,99; 95%BI 0,79 tot 1,25). Van deze AE's werden er 23 gedefinieerd als SAE (niet verder gedefinieerd): 11/29 (37,9%) in de lage dosis groep in vergelijking met 12/30 (40,0%) in de hoge dosis groep ($p=0,871$).

INR

Kerebel (2013) beschrijft het aantal patiënten met een $INR \leq 1,2$ op 10 minuten na de toediening van PCC. In de lage dosis groep had 44,5% van de patiënten een $INR \leq 1,2$ vergeleken met 76% in de hoge dosis groep.

Bewijskracht

Mortaliteit

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (ernstige imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (risk of bias). De RCT werd beperkt door een onduidelijke *allocation concealment*, het ontbreken van blinding en een hoge lost to follow-up rate.

Stoppen bloeding

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen bloeding is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (ernstige imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (risk of bias). De studie werd beperkt vanwege een onduidelijke *allocation concealment*, het ontbreken van blinding en een hoge lost to follow-up rate.

Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (ernstige imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (risk of bias). De RCT werd

beperkt vanwege een onduidelijke allocation concealment, het ontbreken van blinding en een hoge lost to follow-up rate.

Bijwerkingen

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (ernstige imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (risk of bias). De studie werd beperkt vanwege een onduidelijke *allocation concealment*, het ontbreken van blinding en een hoge lost to follow-up rate.

Normalisatie INR

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat normalisatie INR is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (ernstige imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (risk of bias). De studie werd beperkt vanwege een onduidelijke allocation concealment, het ontbreken van blinding en een hoge lost to follow-up rate.

Vaste versus variabele dosis PCC

Er werden twee observationele studies (Khorsand, 2011 en Khorsand, 2021) gevonden waarin een vaste dosis PCC werd vergeleken met een variabele dosis PCC.

Beschrijving van de studies

De studie van Khorsand (2011) is een deels historische, deels prospectieve cohort studie. De indicatie voor het couperen van VKA was een majeure non-craniale bloeding of benodigde urgente invasieve procedure. In het historische cohort kregen patiënten die coupering van VKA nodig hadden tussen december 2005 en mei 2006 PCC (Cofact®) volgens een doseringsschema op basis van INR en lichaamsgewicht (n=32). De data voor dit cohort werd retrospectief verzameld. In oktober 2006 ging het ziekenhuis over tot vaste dosering van PCC. De gegevens van alle patiënten (n=35) in de zes maanden hier opvolgend werden prospectief verzameld. De vaste dosis bestond uit een initiële dosis van 1040 IU F IX per patiënt voor majeure of klinisch relevante niet-craniale bloedingen, of een initiële dosis van 520 IU F IX voor een urgente invasieve procedure. In het historische cohort was de dosis afhankelijk van het doseringsschema van de fabrikant. In beide cohorten kregen patiënten 10 mg vitamine K samen met PCC-infusie. De gemiddelde leeftijd was 76 (28 tot 93) jaar in de vaste dosis groep en 74 (43 tot 93) jaar in de variabele dosis groep. In de groepen was 46% (vaste dosis) en 56% (variabele dosis) man.

In de studie van Khorsand (2012) werd data van twee cohorten patiënten (twee ziekenhuizen) prospectief verzameld. In de interventiegroep (patiënten uit ziekenhuis 1) kregen patiënten een lage vaste dosis van 1.040 IU FIX in combinatie met 10 mg vitamine K intraveneus. In de controlegroep (patiënten uit ziekenhuis 2) kregen patiënten een variabele dosis op basis van gewicht, baseline INR en target INR in combinatie met 10 mg vitamine K. Indien nodig (naar oordeel van de arts) kon in beide groepen meer PCC worden toegediend. In totaal werden 240 patiënten met majeure of klinisch relevante, niet intracerebrale bloedingen geïnccludeerd en gevolgd tijdens ziekenhuisopname (gemiddeld 6 dagen). De mediane ontvangen dosis was 1040 IU FIX in de interventiegroep (n=101), in vergelijking met 1560 IUF IX in de controlegroep (n=139). De gemiddelde leeftijd was 77 (37 tot 95) jaar in de vaste dosis groep en 79 (23 tot 98) jaar in de variabele dosis groep. In de groepen was 50% (vaste dosis) en 51% (variabele dosis) man.

Resultaten

Mortaliteit

De mortaliteit werd in de beide studies van Khorsand gerapporteerd (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012). In de studie van 2011 overleden 6/35 (17%) patiënten na een vaste dosis en 10/32 (31%) na een variabele dosis PCC. In de studie van 2012 waren dit respectievelijk 14/101 (14%) versus met 36/139 (26%) van de patiënten.

In de studie van 2012 wordt beschreven dat een fatale bloeding de oorzaak was voor overlijden bij 2/14 (14%) van de overleden patiënten na vaste dosis PCC in vergelijking met 8/36 (22%) van de overleden patiënten na variabele dosis (RR 0,64, 95%BI 0,16 tot 2,66).

Stoppen van bloeding

In de studies van Khorsand werd een succesvolle klinische uitkomst gerapporteerd als uitkomstmaat. Dit werd gedefinieerd als het stoppen van de bloeding, stoppen van de daling van de hemoglobine, een normaliserende bloeddruk en/of geen verdere noodzaak voor bloedtransfusie. Na invasieve procedures werd een succesvolle klinische uitkomst gedefinieerd als een procedure zonder bleedingscomplicaties. In de studie uit 2011 hadden in de groep die een vaste dosis PCC kreeg, hadden 32/35 (91%) patiënten een succesvolle uitkomst, in vergelijking met 30/32 (94%) patiënten na een variabele dosis PCC ($p=1,0$). In de studie uit 2012 hadden 97/101 (96%) van de patiënten na een vaste dosis versus 122/139 (88%) van de patiënten na een variabele dosis een succesvolle klinische uitkomst ($p < 0.001$).

Cardiovasculaire complicaties en VTE

In de studie uit 2011 werd na een vaste dosis PCC één trombo-embolische complicatie gerapporteerd (fataal myocard infarct) in vergelijking met twee complicaties na een variabele dosis PCC (fataal vermoedde longembolie). In de studie uit 2012 werden na een vaste versus variabele dosis PCC respectievelijk één versus nul diep veneuze trombose en één versus één trombo-embolische complicatie gerapporteerd.

Bijwerkingen

Het optreden van TRALI (Transfusie Gerelateerde Acute Longschade) werd in geen van de studies beschreven.

Normalisatie INR

Khorsand (2011) beschrijft het aantal mensen dat de target INR bereikt binnen 20 minuten na de toediening van PCC. De target INR verschilde voor de diverse patiëntengroepen: grote bloedingen $INR < 1,5$; invasieve procedures inclusief epidurale anesthesie $INR < 1,8$; voor al de overige patiënten $INR < 2,0$. In de vaste dosis groep bereikte 21/30 (70%) patiënten de target INR binnen 20 minuten, ten opzichte van 22/27 (81%) in de variabele dosis groep (RR 0,53; 95%BI 0,15 tot 1,84). Khorsand (2012) beschrijft het aantal mensen dat de target $INR < 2,0$ bereikt binnen 15 minuten na de toediening van PCC. In de vaste dosis groep bereikte 88/101 (91,7%) patiënten de target INR binnen 15 minuten, ten opzichte van 124/139 (94,7%) in de variabele dosis groep (RR 0,82; 95%BI 0,37 tot 1,81).

Bewijskracht

Mortaliteit

De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is verlaagd naar zeer laag, omdat de aantallen patiënten voor het aantonen van een zeldzame gebeurtenis laag zijn (imprecisie). Tevens is het van belang om op te merken dat bij beide studies patiënten met intracerebrale bloedingen niet geïnccludeerd zijn. Voor deze patiëntengroep is er daarom geen direct bewijs (indirectheid).

Stoppen van bloeding

De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen van bloeding is verlaagd naar zeer laag gezien het kleine aantal patiënten (imprecisie) en heterogeniteit ($I^2=53\%$). Tevens is van belang om op te merken dat bij beide studies patiënten met intracerebrale bloedingen niet geïnccludeerd zijn. Voor deze patiëntengroep is er daarom geen direct bewijs (indirectheid).

Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE

Er zijn te weinig gegevens beschikbaar met betrekking tot deze uitkomstmaat.

Bijwerkingen

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot deze uitkomstmaat.

Normalisatie INR

De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat normalisatie INR is verlaagd naar zeer laag gezien het kleine aantal patiënten (imprecisie). Tevens is van belang om op te merken dat bij beide studies patiënten met intracerebrale bloedingen niet geïnccludeerd zijn. Voor deze patiëntengroep is er daarom geen direct bewijs (indirectheid).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat zijn de effecten van plasma versus een vaste dosis PCC versus een gewichtsafhankelijke dosis PCC bij patiënten met een indicatie tot acuut couperen van VKA vanwege een ernstige bloeding op het stoppen van de bloeding, mortaliteit, cardiovasculaire complicaties of trombose en bijwerkingen (Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI))?

P: patiënten met een indicatie tot acuut couperen van VKA vanwege een bloeding of acute ingreep;

I: plasma;

C: PCC fixed dose, PCC gewichtsafhankelijk;

O: stoppen bloeding, normalisatie INR, mortaliteit, cardiovasculaire complicaties, trombose, bijwerkingen (TRALI).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en het stoppen van de bloeding als kritieke uitkomstmaten voor de besluitvorming. Het optreden van cardiovasculaire complicaties of trombose, normalisatie INR en bijwerkingen werden gezien als belangrijke uitkomstmaten voor de besluitvorming.

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

Zoeken en selecteren (Methode)

Op 25 september 2019 is er nogmaals in de databases Medline (OVID) en Embase (Elsevier) met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en klinisch vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Er werd gezocht na de zoekdatum van de ATB richtlijn van 2016. De literatuurzoekactie leverde 350 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: RCT's of prospectief vergelijkend onderzoek over PCC en/of plasma, bij patiënten, in het Nederlands of Engels met een van de genoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 14 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en 1 studie definitief geselecteerd.

De ATB richtlijn 2016 is gebaseerd op de ACCP richtlijn van 2012, en een additionele literatuurzoekactie leverde toen zeven studies op. Voor deze update zijn de toen geïnccludeerde retrospectieve studies uitgesloten (n=2).

Resultaten

Er zijn 6 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 24-11-2021

Beoordeeld op geldigheid : 15-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

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

Agno W, Crowther M, Steidl L, et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. Thromb Haemost. 2002;881:48-51. (PubMed).

Agno W, Garcia D, Aguilar MI, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: Treatment. Am J Hematol. 2009;849:584-588. (CrossRef) (PubMed).

Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. Neurosurgery. 1999;455:1113-1119.

Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, et al. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarine discontinuation. A prospective, randomized, open study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2001;121:9-16. (CrossRef) (PubMed).

Garcia D, Agno W, Bussey H, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, Part 1: Prevention. Am J Hematol. 2009;849:579-583. (CrossRef) (PubMed).

Hickey M, Gatien M, Taljaard M, et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. Circulation 2013;128(4):360-4.

Karaca MA, Erbil B, Ozmen MM. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma in

gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. *Am J Emerg Med* 2014;32(6):660-4.

Kerebel D, Joly LM, Honnart D, et al. A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. *Critical care* 2013;17.

Khorsand N, Veeger NJ, Muller M, et al. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. *Transfus Med* 2011;21(2):116-23.

Khorsand N, Veeger NJ, van Hest RM, et al. An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. *Haematologica* 2012;97(10):1501-6.

Khorsand, N., Giepmans, L., Meijer, K., et al (2013). A low fixed dose of prothrombin complex concentrate is cost effective in emergency reversal of vitamin K antagonists. *haematologica*, 98(6), e65.

Leissing CA, Blatt PM, Hoots WK, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol.* 2008;832:137-143.

Maguire, M., Fuh, L., Goldstein, J. N., Marshall, A. L., Levine, M., Howell, M. L., et al. (2019). Thromboembolic Risk of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate versus Fresh Frozen Plasma for Urgent Warfarin Reversal in the Emergency Department. *Western Journal of Emergency Medicine*, 20(4), 619.

Majeed A, Meijer K, Larrazabal R, et al. Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. *Thrombosis & Haemostasis* 2014;111(2):233-9.

Rowe, A. S., Mahbubani, P. S., Bucklin, M. H., Clark, C. T., & Hamilton, L. A. (2016). Activated Prothrombin Complex Concentrate versus Plasma for Reversal of Warfarin-Associated Hemorrhage. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 36(11), 1132-1137.

Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128(11):1234-43.

Steiner, T., Poli, S., Griebel, M., Hüsing, J., Hajda, J., Freiburger, A., et al (2016). Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *The Lancet Neurology*, 15(6), 566-573.

Zemrak, W., Manuel, F., Smith, K. E., Rolfe, S., Hayes, T., Trowbridge, R. L., et al. (2019). Low-dose compared to manufacturer-recommended dose four-factor prothrombin complex concentrate for acute warfarin reversal. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 47(2), 263-271.

Bloeding of ingreep bij parenterale antistollingsmiddelen.

Uitgangsvraag

Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding/ingreep bij parenterale antistollingsmiddelen.

Aanbeveling

Gebruik voor het couperen van ongefractioneerde heparine bij een klinisch relevante bloeding of spoedingreep protamine.

Gebruik voor het couperen van ongefractioneerde heparine bij een klinisch relevante bloeding of spoedingreep protamine.

Overweeg protamine bij spoedingrepen onder LMWH. Houd er rekening mee dat het effect onvolledig is.

Overweeg rFVIIa voor levensbedreigende bloedingen onder fondaparinux.

Overwegingen

De ACCP richtlijn adviseert voor het couperen van heparine protamine sulfaat in een dosering van 1 mg per 100 eenheden heparine te geven. Voor LMWH wordt aangegeven dat het effect incompleet en variabel is. De ACCP raadt in de tekst het gebruik van protamine voor couperen van LMWH aan, maar geeft geen formele aanbeveling. Geadviseerd wordt om 1 mg per 100 aXa eenheden LMWH te geven, met een maximum van 50 mg, als de LMWH minder dan acht uur tevoren is gedoseerd. Bij aanhoudend bloeden kan nogmaals 0,5 mg per 100 aXa eenheden LMWH worden gegeven. Als de LMWH meer dan acht uur geleden is gedoseerd, kan een kleinere dosis protamine worden gegeven. Voor fondaparinux wordt aangegeven dat protamine niet werkzaam is. Mogelijk is bij oncontroleerbare bloeding rFVIIa wel effectief.

Op grond van beschikbare data over het couperen van LMWH, het ontbreken van andere antidota en de klinische ervaring met protamine is de werkgroep van mening dat toediening van protamine bij klinisch relevante bloedingen onder LMWH waarbij couperen gewenst is, aangewezen is.

De werkgroep is van mening dat de onderbouwing van rFVIIa voor ernstige bloedingen onder fondaparinux zeer beperkt is. Toepassing is te overwegen in noodsituaties.

Onderbouwing

Achtergrond

De huidige situatie is dat protamine geregistreerd is voor het couperen van heparine, inclusief de laagmoleculaire vormen. Voor ongefractioneerde heparine wordt protamine routinematig gebruikt. Er zijn geen data over het daadwerkelijk gebruik van protamine voor couperen van LMWH, de indruk is dat dit niet op grote schaal toegepast wordt. Voor fondaparinux is geen antidotum beschikbaar. In deze module worden de mogelijkheden voor het couperen in geval van een bloeding of ingreep bij parenterale antistollingsmiddelen beschreven.

Conclusies / Summary of Findings

Geen GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over de veiligheid en effectiviteit van protamine voor het couperen van LMWH.

Geen GRADE	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over de veiligheid en effectiviteit van rVIIa voor het couperen van fondaparinux.

Samenvatting literatuur

LMWH

In de ACCP richtlijn worden twee niet-vergelijkende studies in gezonde vrijwilligers beschreven. Protamine coupeert in gezonde vrijwilligers volledig het anti-trombine effect van LMWH, maar slechts ten dele het anti-Xa effect (Holst, 1994; Wolzt, 1995). Mogelijk is de mate waarin het anti-Xa effect in vitro coupeerbaar is niet gelijk voor alle LMWH preparaten (Crowther, 2002; Holst, 1994; Wolzt, 1995), het is niet duidelijk of dit verschil klinisch relevant is.

Er zijn beperkte gegevens over de effectiviteit van protamine in patiënten die bloeden bij LMWH gebruik. In een kleine single-arm trial in patiënten aan de hart-long machine, was protamine effectief in 2/3 patiënten met een bloeding (Massonnet-Castel, 1986). In een retrospectief cohort van 12 patiënten die zich presenteerden met een ernstige bloeding onder LMWH, stopte de bloeding na toediening van protaminesulfaat in acht (66,7%). Er leek geen relatie tussen klinische effectiviteit en effect op antiXa spiegel (Van Veen, 2011).

Er zijn geen klinische data over de effectiviteit van andere middelen.

Fondaparinux

Voor fondaparinux zijn geen klinische data beschikbaar. De ACCP bespreekt het couperen van fondaparinux niet. Een systematische review (search tot september 2010) heeft beschikbare in vitro, ex vivo en in vivo data samengevat (Elmer, 2012). Er werden vijf studies geïnccludeerd: twee waren placebo gecontroleerde of cross-over studies, drie waren ex vivo of in vitro modellen. Eén studie beschreef het effect van rVIIa in gezonde vrijwilligers die fondaparinux toegediend hadden gekregen. In deze studie werd normalisatie van trombine generatie gezien na toediening van rVIIa. De andere studies lieten soortgelijke effecten van rFVIIa zien, met uitzondering van één in vitro studie die geen effect op verlengde TGT liet zien. Diezelfde studie liet wel een effect zien van aPCC, dat niet werd getest in andere studies.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. Er is uitgegaan van de ACCP richtlijn (paragraaf 2.2) en bij de werkgroep bekende meer recente literatuur (ACCP, 2012). In de ACCP worden geen klinische vergelijkende studies beschreven. De inschatting van de werkgroep is dat er geen recent klinisch onderzoek van goede kwaliteit is gepubliceerd. Het heeft voor deze richtlijn daarom geen prioriteit gekregen een systematische search te verrichten.

Verantwoording

Publicatiedatum : 06-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

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

Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, et al. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. Br J Haematol 2002;116:178-86.

Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. Transfusion Medicine 2012;22:108-115.

Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, LogiparinTM). An experimental investigation in healthy volunteers. Blood Coagul Fibrinolysis 1994;5:795-803.

Massonnet-Castel S. Partial reversal of low molecular weight heparin (PK 10169) anti-Xa activity by protamine sulfate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation. Haemostasis 1986;16:139-46.

Van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? Blood Coagul Fibrinolysis 2011;22:565-70.

Wolzt M, Weltermann A, Nieszpaur-Los M, et al. Studies on the neutralizing effects of protamine on unfractionated and low molecular weight heparin (Fragmin) at the site of activation of the coagulation system in man. Thromb Haemost 1995;73:439-43.

Bloeding of spoedingreep bij DOACs

Uitgangsvraag

Wat is het optimale beleid bij bloedingen of spoedingrepen bij patiënten die DOACs (lage dosis of volledige dosis) gebruiken?

- Subvraag 1: Wat is de farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding (intracraniaal, gastro-intestinaal of traumatisch) of een spoedingreep (die niet uitgesteld kan worden)?
- Subvraag 2: Als enig uitstel van de ingreep veilig mogelijk is, wat is dan het optimale beleid voor het stoppen dan wel continueren van de DOACs?

Aanbeveling

Aanbeveling-1

Levensbedreigende bloeding

Overweeg om bij een levensbedreigende bloeding onder rivaroxaban of apixaban PCC 50E/kg of andexanet alfa te geven.

Overweeg bij een levensbedreigende bloeding onder dabigatran idarucizumab te geven.

Overweeg bij een levensbedreigende bloeding onder edoxaban PCC 50E/kg te geven.

Niet Levensbedreigende bloeding

Overweeg om bij een niet levensbedreigende, maar wel ernstige bloeding onder Xa remmers PCC 25E/kg of PCC 50E/kg te geven.

Overweeg om bij een niet levensbedreigende, maar wel ongecontroleerde bloeding onder dabigatran idarucizumab te geven.

Aanbeveling-2

Zie module Classificatiesystemen - Richtlijn - Richtlijnen database voor de classificatie van spoedoperaties.

Spoedingrepen categorie 1 (<30 min) en categorie 2 (<8 uur)

- Stel de spoedingreep niet uit.

Spoedingrepen categorie 3 (<24 uur)

- Therapeutische dosis DOAC en lage dosis DOAC*: stel, indien mogelijk, de spoedingreep met een intermediair of hoog bloedingsrisico tenminste één halfwaardetijd van het desbetreffende middel uit (12 uur bij normale nierfunctie). Stel bij voorkeur, indien mogelijk, spoedingrepen met een hoog bloedingsrisico twee keer de halfwaardetijd uit (24 uur bij normale nierfunctie).

Spoedingrepen categorie 4 (< 1 week)

- Therapeutische dosis DOAC: stel de spoedingreep uit volgens de aanbevelingen in de module over periprocedureel beleid bij DOACs.
- Lage dosis DOAC*:
 - Intermediair bloedingsrisico: stel de spoedingreep tenminste één keer de halfwaardetijd van het desbetreffende middel uit (12 uur bij normale nierfunctie);
 - Hoog bloedingsrisico: stel de spoedingreep tenminste twee keer de halfwaardetijd van het desbetreffende middel uit (24 uur bij normale nierfunctie).

Zie ook stroomschema 'uitstellen spoedingrepen bij patiënten met DOACs'.

Spoedingrepen

Stel, indien mogelijk, spoedingrepen bij patiënten die DOAC's gebruiken tenminste één halfwaardetijd van het desbetreffende middel uit.

Indien uitstel van de spoedingreep tot een levensbedreigende situatie leidt, overweeg dan om bij gebruik van Xa remmers PCC 50e/kg te geven. Houd in dat geval bij de ingreep rekening met een aanhoudend verhoogde bloedingsneiging. Andexanet alfa is niet geregistreerd voor het couperen van een orale Xa remmer bij noodzaak tot een acute ingreep.

Indien uitstel van de spoedingreep tot een levensbedreigende situatie leidt, overweeg dan om bij gebruik van dabigatran idarucizumab te geven.

** Hierbij gaat het om de volgende situaties:*

- *Primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassenen na een electieve totale heup- of knie vervangende operatie.*
- *Preventie van recidief DVT en PE; (langdurig) gebruik lage dosis DOAC na behandeling veneuze tromboembolie met volle dosis gedurende 3- 6 maanden.*

Overwegingen

Deel I: farmacologische strategie voor couperen bij een bloeding of spoedingreep

Onderzoek naar het couperen van DOAC's heeft zich initieel gefocust op gebruik van protrombine complex concentraat (PCC; merknamen Cofact, Beriplex en Octoplex), geactiveerd protrombinecomplex (aPCC; merknaam Feiba) en recombinant geactiveerd factor VII (rFVIIa; merknaam Novoseven). Er is preklinische data beschikbaar die suggereert dat rFVIIa, aPCC of PCC het antistollingseffect van dabigatran, rivaroxaban en apixaban zouden kunnen tegengaan en dat dit in diersmodellen effectief is. Dabigatran kan via hemodialyse voor 2/3 worden verwijderd, voor Xa-remmers is dialyse niet zinvol. De laatste jaren heeft het onderzoek zich geconcentreerd op specifieke remmers van de DOAC's. Zowel idarucizumab (monoclonaal antilichaam tegen dabigatran) als Andexanet alfa, (een gemodificeerd recombinant geïnactiveerd FXa-molecuul dat het effect van FXa-remmers antagoneert) zijn getest in klinische studies en geregistreerd voor gebruik in Nederland.

Om de rol van de verschillende middelen om het effect van DOAC's te antagoniseren in kaart te brengen, zijn de belangrijkste in de oorspronkelijke zoekstrategie geïdentificeerde cohort studies waarin tenminste 1 interventie beschreven werd hieronder samengevat.

PCC

Studies waarin plasma van met DOAC behandelde proefpersonen wordt behandeld met PCC, aPCC en/of rFVIIa laten sterk wisselende resultaten zien. Er zijn verschillende in vivo studies in mensen uitgevoerd. In één daarvan herstelde PCC 50E/kg de protrombinetijd (PT) en het endogene trombine potentieel in gezonde proefpersonen die rivaroxaban gebruikten. In diezelfde proefpersonen had PCC geen invloed op de verlengde aPTT, TT en ecarine clotting tijd als zij dabigatran gebruikten (Eerenberg, 2011). In een andere studie liet PCC 50E/kg een gedeeltelijke correctie van de PT en trombine generatie zien in gezonde proefpersonen die rivaroxaban gebruikten (Levi, 2014). Andere studies in gezonde proefpersonen hebben PCC in een dosis van 25E/kg onderzocht. In deze studies werd ook een verkorting van de PT waargenomen, maar geen toegenomen trombine generatie, dit laatste was wel gezien bij een hogere dosis PCC (Barco, 2016). Bovenstaande informatie is lastig te interpreteren, omdat het onbekend is of deze laboratoriumtesten correleren met de uitkomst van een ernstige bloeding, en hoe de 2 verschillende doses zich in dat opzicht tot elkaar verhouden. Echter, vergelijkingen met lagere doseringen ontbreken. De hogere dosis brengt aanzienlijk meer kosten en mogelijk ook een verhoogd tromboserisico met zich mee. Vanwege deze overwegingen wordt in de klinische praktijk bij niet direct levensbedreigende bloedingen ook wel 25E/kg gegeven, en bij levensbedreigende bloedingen 50E/kg.

De recentste studies waarin PCC is toegepast in patiënten die een orale Xa remmer gebruiken en een ernstige bloeding ontwikkelden staan beschreven in de evidence tabel en worden hieronder samengevat.

De studie van Majeed (2017) beschrijft 84 Zweedse patiënten, die apixaban of rivaroxaban gebruikten en een majeure bloeding doormaakten, en behandeld werden met PCC (mediane dosis 2000 IU). De meeste bloedingen waren intracranieel (70%) of gastro-intestinaal (16%). Volgens vooropgestelde criteria (ISTH) werd de behandeling met PCC als effectief ingeschat in 69% van de patiënten; 62% van de ineffectieve PCC behandelingen hadden een intracraniele bloeding. Een arteriële of veneuze trombose deed zich bij 3,5% van de patiënten voor in het beloop, na 1 maand was 32% van de patiënten overleden.

Schulman (2018) beschrijft 66 Canadese patiënten met een ernstige bloeding onder gebruik van rivaroxaban of apixaban welke werden behandeld met PCC (2000 IU); 55% had een intracraniele bloeding en 24% een gastro-intestinale bloeding. Volgens vooropgestelde criteria werd de behandeling met PCC als effectief ingeschat in 65% van de patiënten, matig in 20% en slecht in 15%; bij patiënten met een intracraniele bloeding was dit 67%, 17% en 17%. Achteraf werden ook de ISTH criteria toegepast: 68% had een goede effectiviteit van de PCC. Na 30 dagen was 14% overleden en had 8% een arteriële of veneuze trombose doorgemaakt.

Dybdahl beschrijft 35 Amerikaanse patiënten met een traumatische intracerebrale bloeding onder gebruik van rivaroxaban of apixaban die behandeld werden met PCC (50 IU/kg); 23% overleed en 2.9% ontwikkelde veneuze trombose (Dybdahl, 2019).

Sheikh-Taha (2019) rapporteert over 29 Amerikaanse patiënten met een ernstige bloeding onder gebruik van rivaroxaban of apixaban, die behandeld waren met PCC (50 IU/kg); 72% had een intracraniele bloeding en 14% een gastro-intestinale bloeding. Volgens de ISTH criteria werd bij 72% een adequate hemostase bereikt;

dit was 61% van de patiënten met een intracranieële bloeding en 100% met een extracranieële ernstige bloeding. Eenentwintig procent van de patiënten overleed; allen hadden een intracranieële bloeding. Eén patiënt ontwikkelde een arteriële trombose (3.8%) en geen patiënt kreeg een veneuze trombose.

In een overzicht van majeure DOAC-geassocieerde bloedingen van 32 Britse ziekenhuizen werden 421 bloedingsepisodes beschreven (Green, 2019). Van alle patiënten die rivaroxaban (283), apixaban (89) of edoxaban (3) gebruikten, werd PCC in 37 tot 67% van de gevallen toegediend. Zevenendertig procent van alle bloedingen was intracranieel, 44% gastro-intestinaal. PCC werden vaker toegediend bij intracranieële bloedingen (50% van de gevallen) dan bij andere ernstige bloedingen (32%). Na toediening van PCC ontwikkelde 1,2% van de patiënten een veneuze of arteriële trombose; 21% van de patiënten overleed, waarbij er geen apart sterfte cijfer werd gemeld voor patiënten die PCC toegediend kregen.

Idarucizumab

In de RE-VERSE AD studie werden 503 met dabigatran behandelde patiënten die een ernstige bloeding ontwikkelden (33% intracranieële bloeding, 46% gastro-intestinale bloeding) of een acute ingreep met hoog bloedingsrisico moesten ondergaan, behandeld met idarucizumab (Pollack, 2017). Het effect van de dabigatran werd snel teniet gedaan, getuige een instantane en voortdurende normalisatie van de directe trombine remmingstest (Hemoclot-assay). De auteurs gebruikten niet de ISTH criteria voor het vaststellen van het bereiken van hemostase en het studieprotocol voorzag niet in herhaalde beeldvorming van intracranieële bloedingen om hematoomexpansie vast te kunnen leggen. Wel werd gerapporteerd dat de mediane duur tot het bereiken van hemostase in patiënten met een bloeding 2.5 uur was (in diegene waar dat te evalueren was), en dat perioperatieve hemostase als normaal werd beoordeeld bij 93% van de patiënten die een ingreep moesten ondergaan. Arteriële of veneuze trombose werd bij 4.8% vastgesteld in de eerste maand na toediening van idarucizumab, en de dertig dagen sterfte was 14% en 13% in de twee studiegroepen.

Daar er nauwelijks goede data zijn over andere behandeling dan idarucizumab bij patiënten die worden behandeld met dabigatran en die een ernstige bloeding ontwikkelen of een acute ingreep met hoog bloedingsrisico moeten ondergaan, en beschikbare data over het effect van PCC niet eenduidig zijn, beschouwt de commissie idarucizumab als het middel van keuze in deze situaties.

Andexanet alfa

De ANNEXA-4 studie (Connolly, 2019) liet zien dat bij 352 patiënten die apixaban of rivaroxaban gebruikten en een acute ernstige bloeding kregen (64% intracranieel, 26% gastro-intestinaal), het effect van de antistolling door Andexanet alfa snel teniet werd gedaan: de anti-FXa-activiteit daalde met 92%. Bij herbeoordeling, 12-uur na inclusie van patiënten in de studie, had 82% van de patiënten een goede hemostase volgens de studiecriteriën. Na 30 dagen was 14% overleden en had 10% een arteriële of veneuze trombose doorgemaakt. In tegenstelling tot de studies met PCC werden in de ANNEXA-4 studie patiënten met de ernstigste categorieën intracranieële bloedingen expliciet uitgesloten van deelname.

Samenvattend werd in de ANNEXA-4 studie bij 82% van de patiënten adequate hemostase bereikt, terwijl dat in de cohort studies met PCC ongeveer 70% bedroeg. Het aantal trombotische complicaties na de Andexanet alfa was in de ANNEXA-4 studie groter (10% versus ~3% (0 tot 8%)) in de studies met PCC. De sterfte na 30 dagen was lager in de annexa-4 studie dan in de PCC studies (14% versus 0 tot 23%). Een

directe vergelijking tussen Andexanet alfa en PCC ontbreekt echter. Het uitsluiten van de ernstigste vormen van hersenbloedingen in de ANNEXA-4 studie kan hebben geleid tot een bias richting lagere sterfte ten opzichte van de studies met PCC die in soms alleen patiënten met een hersenbloeding includeerden. Overigens is onbekend of en hoeveel patiënten met de ernstigste intracranieële bloedingen in de PCC studies zijn geïnccludeerd. In de ANNEXA-4 studie zijn patiënten met een lage anti-Xa activiteit (< 75 ng/mL) weer niet meegenomen in de effectiviteitsanalyse. Op basis van de beschikbare bewijsvoering kan de commissie geen voorkeur uitspreken voor PCC of Andexanet alfa in de setting van een Xa-remmer geassocieerde ernstige bloeding. Omdat het aantal patiënten dat edoxaban en een laagmoleculaire heparine (LMWH) gebruikte in de ANNEXA-4 studie laag was, is Andexanet alfa niet geregistreerd voor deze middelen; PCC is bij bloedingen onder LMWH of edoxaban het middel van keus.

Andexanet alfa is niet getest - en dus ook niet geregistreerd - voor het antagoneren van factor Xa-remmers bij spoedingrepen. PCC is in deze gevallen het middel van keus.

Bij de behandeling van een ernstige bloeding bij patiënten die antistollingsmedicatie gebruiken, is het corrigeren van de stolling van groot belang, maar ondergeschikt aan het stabiliseren van de hemodynamiek en het zo snel mogelijk bewerkstelligen van lokale hemostase door lokale compressie of een operatieve dan wel endoscopische ingreep. Afhankelijk van de ernst van de bloeding is er soms ook een indicatie om plasmaproducten - om het verlies en verbruik van stollingsfactoren te compenseren -en/of trombocyten toe te dienen.

Hoewel er duidelijke prijsverschillen zijn tussen PCC, andexanet alfa en idarucizumab, brengen alle drie kosten met zich mee. Daarnaast zijn alle drie mogelijk geassocieerd met een hoger risico op het optreden van trombotische complicaties. Derhalve is de enige harde indicatie om DOAC's te antagoneren een levensbedreigende bloeding, gedefinieerd als een intracranieële bloeding of een bloeding in een ander kritiek orgaan, dan wel een bloeding die leidt tot refractaire hemodynamische instabiliteit en/of shock, of het neutraliseren van antistollingsactiviteit bij een spoedingreep. Verder moet, als de tijd dit toelaat, voordat een antistollingsantagonist wordt toegediend aan een patiënt met een bloeding, eerst worden beoordeeld of het aanwezige antistollingseffect wel relevant is. Dit kan door na te gaan wanneer de patiënt het antistollingsmiddel voor het laatst heeft ingenomen en door het aanwezige effect van de DOAC te meten met een specifieke, kwantitatieve test, indien die beschikbaar is

(<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch-beleid/laboratoriumtesten-bij-antistollingsmiddelen.ht>)

Recent onderzoek liet zien dat de praktijk weerbarstig is. Van alle idarucizumab giften in 12 Nederlandse ziekenhuizen, werd de toediening bij beoordeling achteraf in 28% van de gevallen als onterecht beschouwd (van der Wall, 2019). Ook in de ANNEXA-4 studie bleek achteraf dat 28% van de geïnccludeerde patiënten een lage anti-Xa-spiegel had op het moment dat zij andexanet alfa kregen toegediend.

De module 'Communicatie met patiënten' gaat uitgebreider in op wat patiënten belangrijk vinden in de informatievoorziening en besluitvorming.

Deel II: Uitstel van de spoedingreep

In 2021 zijn er in de module aanbevelingen opgenomen over het uitstellen van de ingreep, als dat mogelijk is. Hierbij is aangegeven dat ingrepen tenminste één halfwaardetijd uitgesteld dienen te worden. Vanuit de klinische praktijk was er behoefte aan concretere adviezen, ook omdat er steeds vaker lage dosis DOACs worden gebruikt. Daarom is de module in 2025 aangevuld met concretere adviezen en aanbevelingen op dit thema.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria. Hierdoor konden er geen conclusies opgesteld worden over het effect van het continueren dan wel stoppen van de behandeling met een lage dosis DOAC op de cruciale uitkomsten bloeding en belangrijke uitkomsten veneuze trombo-embolie in patiënten die een spoedingreep ondergaan.

Overwegingen

Lage dosis DOACs

Zoals eerder aangegeven, gaat het bij lage dosis DOACs om de volgende situaties:

- Primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassenen na een electieve totale heup- of knie vervangende operatie.
- Preventie van recidief DVT en PE; (langdurig) gebruik lage dosis DOAC na behandeling veneuze trombo-embolie met volledige dosis gedurende 3-6 maanden.

Voor de formulering van de adviezen voor spoedingrepen is gebruik gemaakt van de Richtlijn *Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs* Joint ESAIC/ESRA guidelines uit 2022 (Kietai et al, 2022). Deze richtlijn adviseert om voorafgaand aan neuraxiale anesthesie of diepe zenuwblokkaden (beiden ingrepen met een hoog bloedingsrisico):

- rivaroxaban (1 dd 10 mg) en dabigatran (1 dd 150 mg of 220 mg) 24 uur preoperatief te staken;
- apixaban (2 dd 2.5 mg) 36 uur preoperatief te staken.

Voor edoxaban is geen advies geformuleerd, vanwege het ontbreken van een registratie voor laag gedoseerd (profylactisch) toepassen van edoxaban.

Voor de formulering van de adviezen is gebruik gemaakt van de halfwaardetijden, zoals deze zijn geformuleerd in Tabel 1 van de module Periprocedureel beleid bij DOACs.

Volledige dosis DOACs

Voor therapeutische antistolling met indirecte factor Xa-remmers (IIa-remmers) en DOACs wordt uitgegaan van een normalisatie van de stolling na vier keer de halfwaardetijd van het farmacon, zie ook module periprocedureel beleid bij DOACs.

Overwegingen voor de verschillende categorieën van spoedingrepen zijn hieronder weergegeven. Zie module Classificatiesystemen voor de classificatie van spoedingrepen.

1. Spoedingrepen categorie 1 (<30 min) en categorie 2 (<8 uur)

In deze situaties is uitstel van de spoedingreep niet mogelijk. De interventie moet namelijk plaatsvinden binnen 1x de halfwaardetijd van de DOAC.

2. Spoedingrepen categorie 3 (<24 uur)

Bij spoedingrepen met een laag bloedingsrisico kan de therapeutische dosis of lage dosis DOAC gecontinueerd worden.

De werkgroep is van mening dat het de voorkeur heeft om spoedingrepen met een intermediair of hoog bloedingsrisico die niet direct, maar wel binnen 24 uur moeten worden uitgevoerd, tenminste met één halfwaardetijd van de DOAC uit te stellen, zolang dat medisch verantwoord is. De gemiddelde halfwaardetijd voor DOACs is 12 uur. Voor spoedingrepen met een intermediair bloedingsrisico is de verwachting dat het bloedingsrisico niet opweegt tegen het nog langer uitstellen van de ingreep. Als spoedingrepen met een hoog bloedingsrisico twee keer de halfwaardetijd kunnen worden uitgesteld, is ook de verwachting dat het bloedingsrisico niet opweegt tegen het langer uitstellen van de spoedingreep. Op individuele basis kan daarom worden afgewogen of een uitstel van twee keer de halfwaardetijd (24 uur) medisch verantwoord is, om zo het bloedingsrisico te minimaliseren.

3. Spoedingreep categorie 4 (<1 week)

Kietaibl (2022) adviseert voor het staken van de behandeling met lage dosis DOACs een tijdsinterval van twee keer de halfwaardetijd van de lage dosis DOAC bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico. De werkgroep is van mening dat voor het staken van lage dosis DOAC bij spoedingrepen met een intermediair bloedingsrisico een tijdsinterval van een keer de halfwaardetijd - conform indirecte factor Xa-remmers (IIa-remmers) – volstaat.

De gemiddelde halfwaardetijd voor DOACs is 12 uur (zie Tabel 1). Op basis hiervan zouden de tijdsintervallen voor lage dosis DOAC in uren dan als volgt zijn

- Spoedingrepen met een intermediair bloedingsrisico: laatste inname lage dosis DOAC minimaal 12 uur voor de interventie;
- Spoedingrepen met een hoog bloedingsrisico: laatste inname lage dosis DOAC minimaal 24 uur voor de interventie.

Bij spoedingrepen met een laag bloedingsrisico kan de lage dosis DOAC gecontinueerd worden.

Voor therapeutische antistolling met indirecte factor Xa-remmers (IIa-remmers) en DOACs wordt uitgegaan van een normalisatie van de stolling na vier keer de halfwaardetijd van het farmacon. Dit betekent het volgende (zie ook [module periprocedureel beleid bij DOACs](#)):

- Voor ingrepen met een hoog bloedingsrisico wordt een tijdsinterval van vier keer de halfwaardetijd (48 uur) aangehouden na het staken;
- Voor ingrepen met een intermediair bloedingsrisico wordt een tijdsinterval van twee keer de halfwaardetijd (24 uur) aangehouden na het staken.

Spiegelbepalingen

Voor overwegingen en aanbevelingen ten aanzien van spiegelbepalingen bij spoedingrepen, zie module Wanneer meten van DOAC-spiegels.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria. De overall kwaliteit van bewijs kon daarom niet bepaald worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Het rapport van Stichting Harteraad (2024) over behoeftes van mensen die antistollingsmedicatie gebruiken beschrijft dat patiënten behoefte hebben aan een eenduidig 'antistollingsplan' rondom een operatie of ingreep. Dit houdt in dat patiënten duidelijke instructies omtrent (eventueel) stoppen en hervatten wensen. De voor- en nadelen van het (tijdelijk) uitstellen van de operatie of ingreep dienen met de patiënt besproken te worden. De verwachting is dat het voor patiënten gunstig is als de ingreep zo spoedig mogelijk kan worden uitgevoerd.

Kostenaspecten

Het al dan niet onderbreken van een DOAC heeft geen negatieve gevolgen voor de kosten. Er zijn geen kosteneffectiviteit studies bekend. Voor spoedingrepen geldt dat de patiënt in het ziekenhuis is opgenomen totdat de ingreep kan plaatsvinden. Vanuit kostenperspectief lijkt het daarmee gunstig als de ingreep niet langer dan nodig wordt uitgesteld.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Het al dan niet onderbreken van een DOAC heeft geen effect op de gezondheidsgelijkheid. Dit geldt ook voor de lengte van de periode waarmee de ingreep wordt uitgesteld.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Het al dan niet onderbreken van een DOAC, afhankelijk van het bloedingsrisico, lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren te voorzien. Dit geldt ook voor de lengte van de periode waarmee de ingreep wordt uitgesteld.

Duurzaamheid

In de keuze tussen het onderbreken of continueren van een DOAC speelt duurzaamheid geen rol.

Haalbaarheid

Door standaardisatie van de stopmomenten is de interventie haalbaar in de dagelijkse praktijk. Daarnaast sluiten de huidige adviezen voor perioperatief onderbreken van een lage dosis DOAC aan bij de zorg die reeds geïmplementeerd is voor patiënten die een volledige (therapeutische) dosis DOAC krijgen. De aanbevelingen lijken daardoor haalbaar te zijn in de praktijk.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Couperen met PCC, andexanet alfa en idarucizumab brengt kosten met zich mee. Daarnaast zijn ze alle drie mogelijk geassocieerd met een hoger risico op het optreden van trombotische complicaties. Derhalve is de enige harde indicatie om DOAC's te antagoneren een levensbedreigende bloeding, dan wel een bloeding die leidt tot refractaire hemodynamische instabiliteit en/of shock, of het neutraliseren van antistollingsactiviteit bij een spoedingreep. Afhankelijk van het type DOAC dat wordt gebruikt, kan er een specifieke antagonist worden overwogen.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn geen studies gevonden naar het beleid bij patiënten die lage dosis DOACs gebruiken en een spoedingreep moeten ondergaan. Op grond van farmacologische gegevens over de middelen en de internationale richtlijn die adviseert omtrent neuraxiale anesthesie technieken, zijn er voor de verschillende doses DOACs aanbevelingen geformuleerd over de lengte van de periode waarmee de spoedingreep – waar mogelijk – tenminste zou moeten worden uitgesteld.

Couperen met PCC, andexanet alfa en idarucizumab brengt kosten met zich mee. Daarnaast zijn ze alle drie mogelijk geassocieerd met een hoger risico op het optreden van trombotische complicaties. Derhalve is de enige harde indicatie om DOAC's te antagoneren een levensbedreigende bloeding, dan wel een bloeding die leidt tot refractaire hemodynamische instabiliteit en/of shock, of het neutraliseren van antistollingsactiviteit bij een spoedingreep. Afhankelijk van het type DOAC dat wordt gebruikt, kan er een specifieke antagonist worden overwogen.

Onderbouwing

Achtergrond

Voor de classificatie van spoedingrepen zie module Classificatiesystemen uit de richtlijn beleid rondom spoedingrepen.

Stopping anticoagulant therapy is often necessary in the case of bleeding or urgency or emergency procedures with a risk of bleeding. Stopping a (low-dose) DOAC and providing supportive care is usually sufficient in case of non-severe bleedings, or if the procedure can be postponed. However, if patients present with an anticoagulant associated bleeding, or if acute surgery is required, there may be an indication for stopping or antagonizing the anticoagulant effect. There is not much evidence available on this topic. In particular, comparative studies are lacking. While there is consensus on indications and the best method for antagonizing dabigatran, there is less clarity for factor Xa inhibitors. Until recently, prothrombin complex concentrate (PCC) was administered to patients taking factor Xa inhibitors who experience a severe bleeding. Now that the European Medicines Agency (EMA) has approved andexanet alfa as a specific agent to reverse anticoagulation caused by the factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban, a choice must be made between PCC and andexanet alfa. The focus of the first part of this module is on the considerations for this choice.

In some cases, the procedure can be postponed for a limited period of time. This guideline also provides advice on discontinuation or continuation of (low-dose) DOAC in these urgency procedures.

Samenvatting literatuur

Description of studies

No studies could be included in the analysis of the literature.

Results

No studies could be included in the analysis of the literature.

Summary of Findings

No studies could be included in the analysis of the literature.

Zoeken en selecteren

In 2021, it was recommended that emergency procedures should be postponed for at least one DOAC half-life. However, there was a need for more concrete advice, also because low-dose DOACs are increasingly being used.

Nonetheless, working group members expected that no literature will be available on the effects of interrupting versus continuing low-dose DOAC-therapy in patients undergoing urgent or emergency surgery. Therefore, a systematic review of the literature was performed to answer the following question: what are the effects of interrupting low-dose DOAC-therapy* in patients undergoing elective surgery/procedure, compared to continuing the low-dose DOAC-therapy perioperatively?

Table 1. PICO

Patients	Patients using low-dose DOAC-therapy*/** undergoing elective surgery/procedure
Intervention	Interrupting low-dose DOAC-therapy
Control	Continuing low-dose DOAC-therapy
Outcomes	Venous thromboembolism (VTE) perioperatively or ≤ 30 days postoperatively, arterial thromboembolism (ATE) perioperatively or ≤ 30 days postoperatively, major bleeding perioperatively or ≤ 30 days postoperatively, clinical relevant non-major bleeding perioperatively or ≤ 30 days postoperatively, 30-day mortality
Other selection criteria	Study design: systematic reviews (and guidelines) Other criteria: focusing on >1 type of procedure/surgery, assessment of risk of bias of the individual studies, description of in- and excluded studies and complete search strategy

**Low-dose DOACs was defined as:*

- *Dabigatran: first day 1dd 110 mg and thereafter 1dd 220mg or 1dd 110 mg*
- *Rivaroxaban: dosage depends on indication à 1dd 10 mg or 2dd 2.5 mg*
- *Apixaban: 2dd 2.5 mg*

***Not including patients using low-dose DOACs because of impaired renal function and low body weight. For recommendations on periprocedural management in this patient population, see module periprocedureel beleid bij DOACs*

Relevant outcome measures

The guideline panel considered major bleeding, clinical relevant non-major bleeding and VTE as critical outcome measures for decision making; and ATE and overall mortality as important outcome measures for decision making.

The guideline panel defined the outcome measures as follows:

- Major bleeding: fatal bleeding, and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin levels of 1.24 mmol/L (20 g/L or greater) or more, or leading to a transfusion of 2 U or more of whole blood or red cells, as defined by International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH; Schulman, 2005);
- Clinical relevant non-major bleeding: Any sign or symptom of hemorrhage (e.g., more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for the ISTH-definition of major bleeding but does meet at least one of the following criteria:
 - requiring medical intervention by a healthcare professional;
 - leading to hospitalization or increased level of care;
 - prompting a face to face (i.e., not just a telephone or electronic communication) evaluation (Kaatz, 2015).

A priori, the guideline panel did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined a risk difference of 3% as a minimal clinically (patient) important difference for all outcome measures.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2019 until July 11th 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 630 hits (423 guidelines, 207 systematic reviews).

Systematic reviews were selected based on the following criteria:

- Comparison between interruption vs continuation of low-dose DOAC-therapy in patients undergoing elective surgery/procedure.
- Focusing on >1 type of procedure/surgery.
- Assessment of risk of bias of the individual studies.
- Description of in- and excluded studies.
- Complete search strategy.

Initially, four studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and no study was included.

Besides, guidelines were checked whether recommendations on periprocedural management on low-dose

DOAC therapy were included. Initially, ten guidelines were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, nine guidelines were excluded and one guideline was included (Kietaibl, 2022). This guideline cannot be included in analysis of the literature, but will be described in the evidence to decision framework (see 'overwegingen').

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid : 01-05-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Non-orthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Birnie, D. H., Healey, J. S., Wells, G. A., Ayala-Paredes, F., Coutu, B., Sumner, G. L., ... & Eikelboom, J. (2018). Continued versus. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). European heart journal, 39(44), 3973-3979.
- Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Duncan, J., Carrier, M., Le Gal, G., Tafur, A. J., ... & Lee, A. Y. (2019). Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. JAMA internal medicine, 179(11), 1469-1478.
- Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the prospective peri-operative enoxaparin cohort trial (PROSPECT). J Thromb Haemost. 2007;5(11):2211-8.
- EHRA, Heidbuchel H, Verhamme P, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. European Heart Journal. 2013;34(27):2094-2106;DOI: 10.1093/eurheartj/eh134.
- Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, Baldessin L, Racagni G, Corsini A, Bellosa S. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). Pharmacol Res. 2018 Sep;135:60-79. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.016. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30040996.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. Circulation. 2011;123(13):1436-50.
- Jaffer AK, Ahmed M, Brotman DJ, et al. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. J Thromb Thrombolysis. 2005;20(1):11-6.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015 Nov;13(11):2119-26. doi: 10.1111/jth.13140. PMID: 26764429.
- Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane AJ, Schlimp CJ, Vandermeulen E, Volk T, von Heymann C, Wolmarans M, Afshari A. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. Eur J Anaesthesiol. 2022 Feb 1;39(2):100-132. doi: 10.1097/EJA.0000000000001600. PMID: 34980845.
- KIMO, Kennisinstituut mondzorg – antitrombotica: <https://www.hetkimo.nl/richtlijnen/antitrombotica/introductie/>.
- Nakamura, K., Naito, S., Sasaki, T., Take, Y., Minami, K., Kitagawa, Y., ... & Yamashita, E. (2019). Uninterrupted versus. interrupted periprocedural direct oral anticoagulants for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized single-centre study on post-ablation thrombo-embolic and haemorrhagic events. Ep Europace, 21(2), 259-267.
- Pollack CV et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med 2015;373:511-20.
- Samama MM, Meddahi S, Samama CM. Pharmacology and laboratory testing of the oral xa inhibitors. Clin Lab Med. 2014;34(3):503-17.
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic

medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x. PMID: 15842354.

Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1246–52.

Beleid bloedingen of ingreep bij TARs

Uitgangsvraag

Wat is de beste strategie voor couperen in geval van een ernstige (intracerebrale, gastro-intestinale of traumatische) bloeding of een ingreep bij patiënten die trombocytenaggregatieremmers (TARs) gebruiken?

Aanbeveling

Bij patiënten met ernstige bloedingen of noodzaak tot acute ingreep onder TAR-behandeling:

- Onderbreek tijdelijk TAR.
- **Trombocytentransfusie:**
 - Dien geen trombocytentransfusie toe bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding onder TAR gebruik.
 - Overweeg om een trombocytentransfusie toe te dienen bij patiënten met een ernstige en levensbedreigende gastro-intestinale of traumatische bloeding onder TAR gebruik.
- **Andere farmacologische strategieën:**
 - Er is geen bewijs voor desmopressine bij een ernstige en levensbedreigende bloeding onder TAR gebruik.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Uit de literatuuranalyse kunnen we concluderen dat een trombocytentransfusie lijkt te leiden tot een verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik (laag GRADE). De geïnccludeerde studie van Baharoglu (2016) laat een niet statistisch significant verschil zien voor de cruciale uitkomstmaat mortaliteit, waarbij er meer mensen overleden in de transfusiegroep. De bewijskracht van de resultaten wordt beperkt vanwege het lage aantal events. We zijn onzeker over het effect van een trombocytentransfusie op de cruciale uitkomstmaat trombo-embolische bijwerkingen bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. De bewijskracht van de resultaten wordt beperkt vanwege het zeer lage aantal events en het feit dat blindering van lokale onderzoekswerkers ontbrak (zeer laag GRADE). De overall bewijskracht voor deze module is daarmee zeer laag (zeer laag GRADE).

De geïnccludeerde studie van Baharoglu (2016) richtte zich op patiënten met spontane intracerebrale bloedingen. Op basis van deze gegevens kunnen we geen uitspraak doen over patiënten met andere bloedingen onder TAR, zoals subdurale, epidurale, gastro-intestinale of traumatische bloedingen. Er zijn diverse retrospectieve studies uitgevoerd naar het effect van trombocytentransfusie bij patiënten met een traumatische hersenbloeding (Downey, 2009 en Jehan, 2019). Downey (2009) includeerde 328 patiënten ≥ 50 jaar, waarvan er 166 patiënten trombocyten (niet verder gedefinieerd) ontvingen. De dosis is niet gerapporteerd. In deze studie overleden 29/166 (17,5%) patiënten in de transfusiegroep, ten opzichte van 27/162 (16,7%) patiënten in de controlegroep ($p=0,79$). Jehan (2019) includeerde 243 volwassenen, waarvan 64 patiënten trombocyten ontvingen. De mediane dosis was 5 donor eenheden (range: 5-10). In deze studie overleden 5/64 (7,8%) patiënten in de transfusiegroep, ten opzichte van 25/179 (14,0%) patiënten in de controlegroep (OR 0,85; 95%BI 0,4-0,9). De resultaten uit deze studies met betrekking tot de uitkomstmaat

mortaliteit zijn niet consistent. Ten opzichte van Downey (2009) includeerde men in de studie van Jehan (2019) een relatief jonge groep (> 50 jaar) met een lagere injury severity score (ISS), waarbij ze zich alleen richtten op de gebruikers van clopidogrel.

Er is consensus dat bewijs over het effect van trombocytentransfusie op klinische uitkomsten ontbreekt bij patiënten met overige bloedingen onder TAR gebruik. Er is geen alternatieve behandeling voorhanden. Experts vinden het op pathofysiologische gronden wel aannemelijk dat trombocytentransfusie een positief effect heeft op de uitkomst bij ernstige en levensbedreigende bloedingen, zoals ernstige gastro-intestinale of traumatische bloeding onder TAR gebruik.

De-amino d-arginine vasopressine of desmopressine bevordert de primaire hemostase door het bevorderen van plaatjesaggregatie en plaatjesadhesie (Kaufmann, 2003). Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit van desmopressine bij patiënten met gastro-intestinale, intracerebrale of ernstige posttraumatische bloedingen. Een Europese Taakgroep voor "Advanced Bleeding Care in Trauma" adviseert desmopressine bij ernstige traumatische bloedingen onder TAR (Spahn, 2013). De ACCP (2012) en de American Heart Association/American Stroke Association richtlijn over intracerebrale bloedingen doen geen melding over desmopressine bij TAR gerelateerde intracerebrale bloedingen (Morgenstern, 2010). Expert opinion geeft desmopressine (0,3 tot 0,4 ug/kg in 100ml NaCl in 30 min, eenmalige dosis) als behandelmogelijkheid bij patiënten met een ernstige of intracerebrale bloeding (Mayer, 2005; Levi, 2011). Desmopressine heeft een vasoconstrictieve werking, waardoor het gecontra-indiceerd is bij patiënten met coronair lijden. Er is consensus dat bewijs over het effect van desmopressine ontbreekt voor de indicatie ernstige bloeding onder TAR. Het gebruik van desmopressine wordt in deze context in de meeste richtlijnen niet besproken. Desmopressine is relatief gecontra-indiceerd voor de patiëntengroep die een indicatie heeft voor een TAR.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het doel van de trombocytentransfusie of behandeling met andere therapieën zoals desmopressine, is om de bloedstolling zo snel mogelijk te normaliseren bij patiënten met een bloeding onder TAR gebruik. Het voordeel van deze behandeling is dat de bloeding mogelijk eerder gestopt kan worden. Een mogelijk nadeel is dat als de stolling weer normaal is, er een kans is op een trombose of trombotische complicatie. Het is belangrijk om - indien mogelijk - de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt te bespreken. In het geval van (tijdelijke) wilsonbekwaamheid dient dit besproken te worden met de wettelijke vertegenwoordiger van de patiënt. Handreikingen hiervoor zijn te vinden in de module over communicatie met de patiënt (<https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten>). In veel gevallen zal er echter sprake zijn van een acute setting, waarbij er niet gevraagd kan worden naar de wensen van de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kosteneffectiviteitsanalyses bekend bij de werkgroep over dit onderwerp.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen belemmeringen ten aanzien van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie van deze aanbevelingen.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Uit de literatuuranalyse kunnen we concluderen dat een trombocytentransfusie lijkt te leiden tot een verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. Er ontbreekt bewijs over het effect van trombocytentransfusie bij patiënten met overige bloedingen onder TAR gebruik. Experts zijn echter van mening dat het op basis van pathofysiologische gronden aannemelijk is dat een trombocytentransfusie voor deze groepen met overige bloedingen wel positieve effecten kan hebben.

Ook ontbreekt er bewijs met betrekking tot het effect van desmopressine bij patiënten met een ernstige bloeding onder TAR gebruik. Gezien de vasoconstrictieve werking, is desmopressine relatief gecontraïndiceerd voor een groot deel van de patiëntengroep die een indicatie heeft voor een TAR (coronair lijden). Bij de overige patiënten zou per situatie gekeken moeten worden in hoeverre desmopressine een passende behandeling is.

Onderbouwing

Achtergrond

Trombocytenaggregatieremmers (TARs) vormen een groep medicijnen die op verschillende manieren de aggregatie van trombocyten tegengaat. Meestal gebeurt dit op een irreversibele manier. Het gebruik van TARs gaat gepaard met een verhoogd bloedingsrisico. Resultaten over in welke mate gebruik van TARs de uitkomst van een ernstige bloeding beïnvloedt, zijn niet eenduidig. Potentiële behandelopties bij een ernstige bloeding onder TAR-gebruik zijn lokale hemostase maatregelen, trombocytentransfusie en behandeling met medicijnen die de functie van trombocyten beïnvloeden. Bij ernstige bloedingen gaat dit gepaard met het stoppen van TAR.

Conclusies / Summary of Findings

1. Trombocytentransfusie

Laag GRADE	Mortaliteit Een trombocytentransfusie lijkt te leiden tot een verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. <i>Bronnen: (Baharoglu, 2016)</i>
Zeer laag GRADE	Functionele beperkingen We zijn onzeker over het effect van een trombocytentransfusie op het risico op functionele beperkingen bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. <i>Bronnen: (Baharoglu, 2016)</i>

Zeer laag GRADE	Trombo-embolische bijwerkingen We zijn onzeker over het risico op trombo-embolische bijwerkingen na een trombocytenantfusie bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. <i>Bronnen: (Baharoglu, 2016)</i>

Zeer laag GRADE	Bijwerkingen We zijn onzeker over het risico op bijwerkingen na een trombocytenantfusie bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. <i>Bronnen: (Baharoglu, 2016)</i>

2. Andere farmacologische strategieën

- GRADE	Mortaliteit Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde gegevens met betrekking tot het gebruik van andere farmacologische strategieën dan trombocytenantfusie bij patiënten met een bloeding onder TAR-gebruik en de uitkomstmaat mortaliteit.

- GRADE	Functionele beperkingen Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde gegevens met betrekking tot het gebruik van andere farmacologische strategieën dan trombocytenantfusie bij patiënten met een bloeding onder TAR-gebruik en de uitkomstmaat functionele beperkingen.

- GRADE	Trombo-embolische bijwerkingen Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde gegevens met betrekking tot het gebruik van andere farmacologische strategieën dan trombocytenantfusie bij patiënten met een bloeding onder TAR-gebruik en de uitkomstmaat trombo-embolische bijwerkingen.

- GRADE	Bijwerkingen Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde gegevens met betrekking tot het gebruik van andere farmacologische strategieën dan trombocytenantfusie bij patiënten met een bloeding onder TAR-gebruik en de uitkomstmaat bijwerkingen.

Samenvatting literatuur

1. Trombocytenantfusie

Beschrijving studies

Baharoglu (2016) voerde een open-label, multicenter RCT (fase 3) uit naar het effect van trombocytenantfusie versus standaardzorg (niet gedefinieerd) bij volwassenen met een hersenbloeding onder TAR-gebruik (clopidogrel, dipyridamol, aspirine of carbasalaatcalcium). 190 patiënten met een spontane intracerebrale bloeding uit centra in Nederland, Verenigd Koninkrijk en Frankrijk werden binnen 6

uur na ontstaan van symptomen gerandomiseerd voor een trombocytentransfusie bovenop standaardzorg (n=97) of alleen standaardzorg (n=93). Aan patiënten die een COX remmer gebruikten werd 5 donor eenheden trombocyten concentraat toegediend. Aan patiënten die een ADP receptor remmer, met of zonder een andere plaatjesremmer, werden 10 donor eenheden trombocyten concentraat toegediend. In tabel 1 wordt een aantal belangrijke kenmerken van de studiepopulatie weergegeven. De primaire uitkomstmaat was de score op de Modified Rankin Scale (mRS) na 3 maanden. Dit is een schaal waarmee functionele beperkingen worden gescoord, die loopt van 0 (geen beperkingen) tot 6 (dood).

Tabel 1 Baseline karakteristieken van studiepopulatie uit Baharoglu (2016)

	Transfusiegroep	Controlegroep
Leeftijd (jaar)	74,2 (range: 49 tot 94)	73,5 (range: 40 tot 92)
Geslacht (man, %)	55 (57)	57 (61)
Type TAR (%)		
COX inhibitor	71 (73)	78 (84)
COX inhibitor en dypiridamole	18 (19)	13 (14)
Overige TARs	8 (8)	2 (2)
ICH-volume (IQR)	13,1 (5,4 tot 42,4)	8,0 (4,4 tot 25,8)
GCS (IQR)	14 (13 tot 15)	15 (13 tot 15)
NIHSS (IQR)	12 (7 tot 19)	13 (7 tot 17)

Resultaten

Mortaliteit

Baharoglu (2016) rapporteerde mortaliteit na 3 maanden. In de transfusiegroep waren na drie maanden 31/97 (32,0%) patiënten overleden, ten opzichte van 21/93 (22,6%) in de controlegroep (OR 1,61; 95%BI 0,84 tot 3,03).

Functionele beperkingen

Baharoglu (2016) rapporteerde de modified ranking scale (mRS scores) na 3 maanden (tabel 2), waarbij de score 6 gelijk staat aan mortaliteit. De patiënten in de transfusiegroep hadden een significant grotere kans op afhankelijkheid of dood na 3 maanden, vergeleken met de controlegroep (OR 2,05; 95%BI 1,18 tot 3,56). Deze OR is gecorrigeerd voor type antistollingstherapie en de *Intracerebral Haemorrhage Score*.

Tabel 2 mRS scores (0 tot 6) weergegeven voor de transfusiegroep en de controlegroep (n (%))

mRS score	Transfusiegroep (n (%))	Controlegroep (n (%))
0	1 (1)	3 (3.1)
1	5 (5.2)	6 (6.5)
2	5 (5.2)	8 (8.6)
3	16 (16.5)	24 (25.8)
4	30 (30.9)	26 (28.0)
5	9 (9.2)	5 (5.4)
6	31 (32.0)	21 (22.6)

Trombo-embolische bijwerkingen en andere bijwerkingen

Baharoglu (2016) rapporteerde *serious adverse events* tijdens de ziekenhuisopname. Deze werden onderverdeeld in *adverse events* gerelateerd aan de bloeding, gerelateerd aan de transfusie, trombo-embolische bijwerkingen en overige *adverse events*. Patiënten kunnen meerdere *adverse events* hebben gehad. Er werden voor 41/97 (42%) patiënten in de transfusiegroep *adverse events* gerapporteerd, ten opzichte van 27/93 (29%) van de patiënten in de controlegroep (OR 1,79; 95%BI 0,98 tot 3,27). Er werden voor 4/97 (4%) patiënten in de transfusiegroep trombo-embolische bijwerkingen gerapporteerd, ten opzichte van 1/93 (1%) van de patiënten in de controlegroep (OR 3,96; 95%BI 0,43 tot 36,08).

Bewijskracht van de literatuur

Mortaliteit

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met 2 punten verlaagd tot laag, vanwege ernstige imprecisie. Er is slechts 1 studie geïnccludeerd, waarbij het aantal events laag is (< 300).

Functionele beperkingen

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele beperkingen is met 3 punten verlaagd, vanwege ernstige imprecisie (2 punten) en indirectheid (1 punt). Er is slechts 1 studie geïnccludeerd, waarbij het aantal patiënten laag is (< 2000). De resultaten met betrekking tot functionele beperkingen zijn gebaseerd op zowel de patiënten die na 3 maanden op basis van de mRS score afhankelijk bleken als op de patiënten die na 3 maanden overleden waren. Dit leidt tot indirectheid. De patiënten en lokale onderzoekers waren niet geblindeerd. Aangezien de beoordelaars wel waren geblindeerd en niet betrokken bij de behandeling van de patiënten, is er niet afgetrokken voor risico op bias.

Trombo-embolische bijwerkingen

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat trombo-embolische bijwerkingen is met 3 punten verlaagd, vanwege ernstige imprecisie (2 punten) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). Er is 1 studie geïnccludeerd, waarbij het aantal events zeer laag is (< 300). Ook is er risico op bias doordat de lokale onderzoekers die de bijwerkingen rapporteerden niet geblindeerd waren.

Bijwerkingen

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met 3 punten

verlaagd, vanwege ernstige imprecisie (2 punten) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). Er is 1 studie geïnccludeerd, waarbij het aantal events zeer laag is (< 300). Ook is er risico op bias doordat de lokale onderzoekers die de bijwerkingen rapporteerden niet geblindeerd waren.

Het is van belang om te benoemen dat er in studie van Baharoglu (2016) patiënten zijn geïnccludeerd met een spontane intracerebrale bloeding. Voor patiënten met een andere bloeding (sub/epiduraal, traumatisch, gastro-intestinaal et cetera) is er geen direct bewijs (indirectheid).

2. Andere farmacologische strategieën

Beschrijving studies

Er zijn geen relevante studies gevonden die het effect van andere farmacologische strategieën beschrijven op de uitkomstmaten mortaliteit, functionele beperkingen, trombo-embolische bijwerkingen en overige bijwerkingen.

Resultaten

Er zijn geen relevante studies gevonden die het effect van andere farmacologische strategieën beschrijven op de uitkomstmaten mortaliteit, functionele beperkingen, trombo-embolische bijwerkingen en overige bijwerkingen.

Bewijskracht van de literatuur

Er zijn geen relevante studies gevonden die het effect van andere farmacologische strategieën beschrijven op de uitkomstmaten mortaliteit, functionele beperkingen, trombo-embolische bijwerkingen en overige bijwerkingen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de effectiviteit van een trombocytentransfusie of andere farmacologische strategie in aanvulling op de gebruikelijke zorg, in vergelijking met gebruikelijke zorg alleen, op mortaliteit en functionele uitkomsten bij mensen met een (intracerebrale, gastro-intestinale of traumatische) bloeding onder trombocytenuitremmers (TAR) gebruik?

P: patiënten met een bloeding onder gebruik van TARs;

I: trombocytentransfusie of andere farmacologische strategie in aanvulling op gebruikelijke zorg;

C: gebruikelijke zorg;

O: overlijden, functionele beperkingen, trombo-embolische bijwerkingen, overige bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overlijden en trombo-embolische bijwerkingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en functionele beperkingen en bijwerkingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

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

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 2 oktober 2019 met relevante zoektermen gezocht naar strategieën voor couperen in geval van een bloeding bij patiënten die TARs gebruiken. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 358 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews, RCT's en ander prospectief vergelijkend onderzoek gepubliceerd na 1946. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), waaronder 5 retrospectieve studies. Van deze 5 studies zijn de volledige teksten bekeken, maar vanwege ernstige tekortkomingen in de studieopzet zijn deze alsnog geëxcludeerd. Er is 1 studie definitief geselecteerd.

Resultaten

1 onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 24-11-2021

Beoordeeld op geldigheid : 15-11-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

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

Baharoglu, M. I., Cordonnier, C., Salman, R. A. S. et al (2016). Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet, 387(10038), 2605-2613.

Kaufmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). J Thromb Haemost. 2003;1(4):682-9.

Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. Journal of thrombosis and haemostasis. 2011;9(9):1705-12.

Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke; a journal of cerebral circulation 2010;41(9):2108-29.

Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2013;19;17(2).

Herstarten antistollingstherapie na bloeding

Uitgangsvraag

Hoe moeten we omgaan met het herstarten van antistollingstherapie na een bloeding?

Aanbeveling

Maak voor elke patiënt die een intracranieële of ernstige gastro-intestinale bloeding heeft doorgemaakt een afweging tussen enerzijds het risico op een arteriële of veneuze trombose en anderzijds het risico op een nieuwe bloeding bij het hervatten van de antistollingsbehandeling. Deze beslissing wordt bij voorkeur in een multidisciplinair overleg genomen en in samenspraak met de (naaste van de) patiënt en de behandelend specialist. Houd hierbij rekening met de ernst, de locatie, de onderliggende oorzaak en de behandeling van de bloeding alsook met de hoogte van het trombotisch risico.

Overweeg de antistollingstherapie niet te snel te hervatten:

- twee weken na een ernstige gastro-intestinale bloeding;
- één tot tien weken na een intracranieële bloeding.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de geïnccludeerde studies is het effect onzeker van het herstarten van de antistollingsbehandeling bij patiënten die een gastro-intestinale of intracranieële bloeding hadden tijdens het gebruik van antistollingsmiddelen, op de cruciale uitkomsten mortaliteit en recidief bloeding. Dit geldt ook voor de patiënten die een traumatisch hoofdletsel opliepen tijdens het gebruik van antistollingsmiddelen. Voor deze groep patiënten waren er geen data beschikbaar met betrekking tot de cruciale uitkomstmaat mortaliteit.

Ook voor de belangrijke uitkomstmaat trombo-embolische events geldt dat er grote onzekerheid bestaat over het effect van het herstarten van antistollingsbehandeling bij patiënten die een gastro-intestinale bloeding, intracranieële bloeding of traumatisch hoofdletsel hadden tijdens het gebruik van antistollingsmiddelen. De overall bewijskracht voor deze module is dan ook zeer laag en er is duidelijk sprake van een kennisvraag.

Er is geen bewijs uit gerandomiseerde fase-3 klinische trials met betrekking tot de vraag of en wanneer orale antistollingsmiddelen hervat dienen te worden bij patiënten die een gastro-intestinale bloeding, intracranieële bloeding, of traumatisch hersenletsel hebben doorgemaakt en een blijvende indicatie voor deze medicatie hebben. In een fase-2 gerandomiseerde studie werden patiënten met atriumfibrilleren die een antistolling gerelateerde hersenbloeding door hadden gemaakt (N=101) gerandomiseerd voor herstart van de antistolling (apixaban) of vermijden van antistolling (plaatjesremming of geen antitrombotica) (Schreuder, 2021). In totaal werd er voor 13/50 (26%) patiënten in de groep die antistolling ontving, een niet-fatale beroerte of cardiovasculaire dood gerapporteerd, ten opzichte van 12/51 (24%) van de patiënten in de groep

waarbij geen antistolling werd herstart. De conclusie is dat patiënten met een antistolling gerelateerde hersenbloeding een hoog risico hebben op een niet-fatale beroerte dan wel vasculaire dood, ongeacht het al dan niet starten van antistolling.

In een andere gerandomiseerde *non-inferiority* pilotstudie werden patiënten met een hersenbloeding en AF en een CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 geïnccludeerd (N=203; Salman, 2021). 16% van de patiënten gebruikte geen antistolling ten tijde van de hersenbloeding. In deze studie werd het effect van het starten van orale antistolling vergeleken met het effect van plaatjesremmers of geen antitrombotica. In totaal kregen 8/101 (8%) patiënten in de groep waarbij de antistolling gestart werd opnieuw een intracraniële bloeding ten opzichte van 4/102 (4%) van de patiënten in de groep waarbij er geen orale antistolling werd gestart. In de groep waarbij orale antistolling werd gestart overleden 22/101 (22%) van de patiënten, ten opzichte van 11 (11%) in de controlegroep. De auteurs concluderen dat het onzeker is of het starten van orale antistolling niet-inferieur is aan het niet starten van orale antistolling na een doorgemaakte hersenbloeding.

Het kantelpunt van voor- en nadelen is op basis van de beschikbare literatuur niet aan te wijzen. De belangrijkste vraag die uit de cohortstudies naar voren komt is of herstart van antistolling inderdaad de mortaliteit verlaagt, of dat dit een artefact is dat voortkomt uit selectie (*confounding by (contra-) indication*) van patiënten in de observationele studies. Hierop kan nu geen antwoord worden gegeven.

Gastro-intestinale bloeding

Patiënten met een ernstige gastro-intestinale bloeding hebben een aanzienlijk risico op trombose als niet met antistolling wordt herstart, bijvoorbeeld patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken in verband met een mitraliskunstklep. Voor deze uitkomstmaat geldt dat, als er selectiebias is, dan het aantal patiënten met een trombose zou zijn onderschat. Het risico op bloedingen lijkt vooral groot als er snel (binnen een week, voor ontslag) wordt herstart met antistolling en de oorzaak van de bloeding niet adequaat kon worden gevonden en aangepakt. Het lijkt in deze situatie dus reëel om, als er een aanhoudende indicatie is voor antistolling, wel te herstarten maar daarmee wat langer te wachten. Er is geen onderbouwing voor welke termijn moet worden gekozen, maar in de praktijk lijkt twee weken redelijk. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de ernst, locatie en behandeling van de bloeding, alsook met de hoogte van het trombotisch risico. In het geval dat de oorzaak van de bloeding wel kon worden opgespoord en aangepakt, zoals bijvoorbeeld bij een bloedend ulcus duodeni, kan bij voldoende hemostase eerder worden herstart met antistollingsmedicatie.

Intracraniële bloeding

Voor de verdere interpretatie van de gegevens in deze module is het relevant om het verschil te benadrukken tussen enerzijds intracraniële bloedingen (traumatische subdurale/epidurale bloedingen, traumatische subarachnoïdale bloedingen en contusiehaarden) en de spontane intracerebrale bloedingen anderzijds. Dit omdat het risico op herhaling van een intracraniële bloeding kleiner is dan bij een spontane intracerebrale bloeding. In het geval van een spontane intracerebrale bloeding is het van groot belang om de onderliggende oorzaak vast te stellen.

In de richtlijn van de European Heart Rhythm Association uit 2021 wordt geen harde aanbeveling gedaan over het wel of niet herstarten van antistolling na een intracraniale bloeding, noch over de eventuele timing hiervan (Steffel, 2021). Per patiënt dient een individuele afweging gemaakt te worden, bij voorkeur in multidisciplinair verband. Factoren die meegewogen kunnen worden bij de beslissing tot herstarten zijn onder andere of er een behandelbare oorzaak van de bloeding is, de aanwezigheid van cerebrale microbloedingen, de ernst van de intracraniale bloeding, de leeftijd van de patiënt, alcoholmisbruik en de aanwezigheid van ongecontroleerde hypertensie. Indien besloten wordt tot herstart van antistolling, dan kan een periode van 4-8 weken na het optreden van de bloeding worden aangehouden (Steffel, 2021).

Majeed (2010) concluderen dat herstarten na 10 tot 30 weken vanaf de intracraniale bloeding optimaal lijkt op basis van het gecombineerde cumulatieve risico op bloedingen of ischemische events voor een behandelhorizon van drie jaar. Dit is veel later dan in Nederland gebruikelijk is.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij de beslissing tot wel of niet herstarten van de antistollingsbehandeling is het van belang om de wens van de patiënt mee te nemen. Bespreek met patiënt het gebrek aan wetenschappelijk bewijs en de potentiële voor- en nadelen van de verschillende strategieën. Het belangrijkste potentiële voordeel van het herstarten van de antistolling is het voorkomen van trombo-embolische complicaties. Het belangrijkste potentiële nadeel is het opnieuw optreden van een bloedingscomplicatie.

Kosten (middelenbeslag)

Kosten spelen geen rol in de afweging om antistolling al dan niet te herstarten bij patiënten die antistolling gebruikten en een bloeding kregen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Overwegingen omtrent aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie spelen geen rol bij de huidige aanbeveling.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het belangrijkste voordeel van het herstarten van antistolling is een afname van het risico op een trombo-embolisch event. Het belangrijkste nadeel is een verhoging van het risico op een nieuwe bloeding. Omdat data uit gerandomiseerde studies (fase 3-trials van voldoende omvang) ontbreken, is er een zwakke aanbeveling geformuleerd.

Onderbouwing

Achtergrond

It is a dilemma if and when to restart anticoagulation treatment in patients with anticoagulation-associated bleeding (i.e. intracranial, gastro-intestinal, other). The risks of both recurrent bleeding and a thromboembolic event must be considered. Especially in the absence of clear (contra-) indications, the decision depends on various patient-related factors.

Conclusies / Summary of Findings

Part I: Gastro-intestinal bleedings

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of restarting anticoagulation therapy on mortality when compared with no restarting anticoagulation therapy in patients with an anticoagulation associated gastro-intestinal bleeding. <i>Sources: Witt, 2012; Sengupta, 2015; Qureshi, 2014</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of restarting anticoagulation therapy on rebleeding when compared with no restarting anticoagulation therapy in patients with an anticoagulation associated gastro-intestinal bleeding. <i>Sources: Witt, 2012; Sengupta, 2015; Qureshi, 2014</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of restarting anticoagulation therapy on thromboembolic events when compared with no restarting anticoagulation therapy in patients with an anticoagulation associated gastro-intestinal bleeding. <i>Sources: Witt, 2012; Sengupta, 2015; Qureshi, 2014</i>

Part II: Intracranial bleeding

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of restarting anticoagulation therapy on mortality when compared with no restarting anticoagulation therapy in patients with an anticoagulation associated intracranial bleeding. <i>Source: Yung, 2012</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of restarting anticoagulation therapy on rebleeding when compared with no restarting anticoagulation therapy in patients with an anticoagulation associated intracranial bleeding. <i>Sources: Majeed, 2010; Yung, 2012</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of restarting anticoagulation therapy on thromboembolic events when compared with no restarting anticoagulation therapy in patients with an anticoagulation associated intracranial bleeding. <i>Sources: Majeed, 2010; Yung, 2012; Gathier, 2013</i>

Part III: Traumatic brain injury (TBI)

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of restarting anticoagulation therapy on mortality when compared with no restarting anticoagulation therapy in patients using anticoagulation therapy with traumatic brain injury.

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of restarting anticoagulation therapy on rebleeding when compared with no restarting anticoagulation therapy in patients using anticoagulation therapy with traumatic brain injury. <i>Source: Albrecht, 2014</i>
Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of restarting anticoagulation therapy on thromboembolic events when compared with no restarting anticoagulation therapy in patients using anticoagulation therapy with traumatic brain injury. <i>Source: Albrecht, 2014</i>

Samenvatting literatuur

Part I: Gastro-intestinal bleedings

Description of studies

Three (non-randomised) comparative studies were analyzed in which patients with anticoagulation-associated gastrointestinal bleeding were included (Witt, 2012; Sengupta, 2015; Qureshi, 2014).

Witt (2012) performed a retrospective cohort study based on information recorded in databases. Patients with a gastrointestinal bleeding during warfarin use were included. Patients are divided into two categories: (1) restart of warfarin therapy, and no restart of warfarin. The follow-up duration was 90 days. Variables about the treatment and the gastrointestinal bleeding index were collected. Kaplan-Meier curves were constructed and Cox proportional hazards modelling was performed to correct for possible confounders. A total of 442 patients were included in the study. After the index gastrointestinal bleeding, warfarin therapy was restarted for 260 patients (58.8%) (including 41 patients for whom warfarin therapy was never stopped). The average time to restart was four days (two to nine days). In the restart group, heart valve indication for warfarin, and gastrointestinal bleeding at the rectal anus (especially hemorrhoidal bleeding) was more common. Also, compared to patients who did not restart warfarin, patients who restarted were on average younger (71.8 versus 77.7 years, $p < 0.001$) and the source of the gastrointestinal bleeding was more often unknown (16.9% vs 26.9%, $p = 0.01$).

Sengupta (2015) performed a prospective observational cohort study on consecutive patients who were hospitalized for gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. Patients were classified into two groups: patients for whom anticoagulation was restarted, and patients for whom anticoagulation was not restarted. Patients were called 90 days after discharge to collect the following outcomes: thromboembolic events, hospital readmissions related to gastrointestinal bleeding, and mortality. Univariate and adjusted Cox proportional hazards were used to map the factors associated with thrombotic events, rebleeding and mortality. A total of 197 patients were included. Anticoagulation was stopped in 76 (39%) of patients (stopping was defined as withholding anticoagulation for at least 72 hours after discharge). After excluding patients for whom anticoagulation was restarted due to a thromboembolic episode in follow-up, 15 (20%) of the 76 patients restarted anticoagulation during the 90-day follow-up period. Adjustment was performed for age, sex, Charlson comorbidity index, need for transfusion, and active malignancy.

Qureshi (2014) performed a retrospective cohort study that included patients who experienced gastrointestinal bleeding while taking anticoagulants ($n=1,329$). For this study, data from the database of a health insurance company (Henry Ford Health System) was used. A gastrointestinal bleeding was defined as a decrease in hemoglobin by 3.2 mmol/L, visible bleeding, or positive endoscopic evaluation. Warfarin was restarted in 653 patients (49.1%) after a median duration of 50 days. Analyses stratified for the duration of the interruption of warfarin interruption were also performed. In Caucasians, patients with simultaneously high and low digestive tract hemorrhage, diabetes, patients with renal disease, previous coronary artery disease and fall history restarted less frequently ($p<0,05$). On average, comorbidities were more common in the group that did not restart treatment. The main reasons for not restarting were physician preference (18%) and patients' inability to come to the anticoagulation clinic (19%).

All three included studies reported on the outcome measures of mortality, recurrent bleeding (GIB) and thrombotic events. The results of the studies could not be pooled due to differences in study design and differences in the factors adjusted for in the multivariate analyses.

Mortality

In the study of Witt (2012) 52 (11.8%) patients died during the 90-day follow-up period. Restarting warfarin was associated with a lower risk of death (Hazard Ratio (HR, 95%CI): 0.31 (0.15 to 0.62) in multivariable analysis adjusted for propensity score, CDS, age, sex, GIB location, ICU admission, hypertension, previous stroke, pre-GIB rate INR in range, use of LMWH, length of stay, acute GIB treatment (blood transfusion). This association persisted in post-hoc analyses in which all patients who died within one week of the first (index) GIB were excluded. The mortality ratio was lowest when warfarin was resumed between 15 and 90 days after the index GIB (2.3%). The authors indicated that this survival difference may be related to more frequent restart of warfarin in patients with a better life expectancy, despite the corrections they have made.

In the study by Sengupta (2015), a total of 16 (8%) patients died during the 90-day follow-up period. None of the deaths in this cohort was related to recurrent GIB or thrombotic events. In multivariate analysis, risk of death was lower for patients who restarted compared to those who did not restart anticoagulants (HR 0.632, 95% CI 0.216 to 1.89).

In the study by Qureshi (2014), a total of 463 patients died over a two-year period. Patients restarting warfarin had lower mortality risk (adjusted HR 0.66, 95%CI 0.55 to 0.80) compared to the group that discontinued warfarin. Adjustments were made for age, sex, ethnicity, Charlson co-morbidity index, number of blood product transfusions, INR during admission, CHADS2 and HAS-BLED scores.

Recurrent bleeding

Witt (2012) reported recurrence of GIB in 36 out of 442 patients (8.4%). Compared to the group that did not restart warfarin, a higher percentage of patients who did restart warfarin had a recurrence of GIB (10% in the restarted group vs. 5.5% in the non-restart group). Multivariate analysis, controlled for propensity score, CDS, age, sex, indication for warfarin use, diagnosis of heart failure, location GIB, pre-GIB target INR, pre-GIB percentage INR within the range, use of LMWH, duration of hospitalization, acute GIB treatment (blood

transfusion) found an increased risk of recurrent bleeding with warfarin restart (HR 1.32, 95%CI 0.50 to 3.57). Compared to all other patients, patients who restarted between one and seven days after the GIB had a higher risk of recurrence of GIB (6.23% vs. 12.4%).

In the study of Sengupta (2015), 27 patients (14%) were readmitted with a recurrent GIB (mean time to admission 13 days) in the 90-day follow-up. In multivariate regression analysis, restarting anticoagulants at hospital discharge was related to a higher risk of readmission associated with recurrent GIB within 90 days (HR 2.17, 95%CI 0.861 to 6.67).

In Qureshi (2014) 90 patients developed a recurrence severe GIB within 90 days. Restarting warfarin was not associated with a higher risk of recurrent blood loss (adjusted HR 1.18, 95% CI 0.94 to 1.10) compared to the group that stopped warfarin. The group that restarted within seven days had a higher risk of GIB. However, the cumulative incidence of other groups was almost the same as that of the group that restarted after 30 days.

Thromboembolic event

The outcome measure thromboembolic event was reported in three studies (Witt, 2012; Sengupta, 2015; Qureshi, 2014).

Witt (2012) reported thrombosis in the first 90 days of follow-up. A total of 11 patients (2.5%) had a thrombotic event (six arterial (five strokes and one systemic embolism) and five venous (three pulmonary embolism and two DVT)). Three of the strokes were fatal. Of the 260 patients who restarted warfarin, one (0.4%) had a thrombotic event (DVT) compared to 10 of 182 patients (5.5%) who did not restart. Restarting warfarin after GIB was associated with a lower risk of thrombosis (HR: 0.05, 95% CI: 0.01 to 0.58) in a multivariate analysis using propensity scoring for CDS, age, and sex. The occurrence of thrombosis in patients who restarted warfarin did not depend on the duration of warfarin interruption.

In the study of Sengupta (2015), seven (4%) patients developed a thromboembolic event during the 90-day follow-up period. Overall, one of the 121 (0.8%) patients in the group that restarted had a thrombotic event, compared with six of 76 (8%) patients in the group that did not resume anticoagulants. In multivariate analysis, restarting anticoagulants at hospital discharge was associated with a lower risk of thromboembolic events (HR 0.121, 95%CI 0.006 to 0.812).

In the study of Qureshi (2014), 221 (16.6%) patients developed a thromboembolic episode within one year of warfarin interruption. The risk was lower for patients who restarted warfarin (HR 0.71, 95%CI 0.54 to 0.93).

Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome measures mortality, recurrent bleeding and thrombotic events has been downgraded to very low. The level of evidence started at low because these are non-randomized (retrospective) studies. In addition, due to limitations in the study design (difference in patient characteristics for which insufficient correction could be made), the level of evidence was further downgraded to very low.

Part II: Intracranial bleeding

Description of studies

Three (non-randomized) comparative studies including patients with intracranial hemorrhages were analyzed (Majeed, 2010; Gathier, 2013; Yung, 2012).

The study of Majeed (2010) described a multicenter cohort (three centers). Patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage (radiologically confirmed) who had an INR of >1.5 at the time of hemorrhage were included. The occurrence of recurrent bleeding, thromboembolic complications and mortality in patients who were still alive after one week were analyzed. The analysis focused on patients at moderate to high risk of cerebral infarction (including patients with atrial fibrillation, mechanical heart valves, left ventricular thrombus, or previous cerebral infarction). A total of 234 patients met the inclusion criteria. For the 177 patients who survived the first week, the median follow-up duration was 69 weeks. Of these patients, 59 (33%) restarted warfarin. The patients who restarted warfarin were younger and had a longer follow-up than the patients who did not.

Yung (2012) reported on a cohort study that included follow-up patients with warfarin-related intracerebral hemorrhage (ICH, intracerebral or subarachnoidal) in one of 13 stroke centers in Canada ($n=284$). The main indications for anticoagulants were atrial fibrillation (67.3%), valve prostheses (13.0%) and VTE (10.9%). Patients who restarted warfarin ($n=91$ (32%)) were compared with patients who did not restart warfarin ($n=193$ (68%)). Patients on antiplatelet therapy restarted warfarin less frequently. Patients with a cerebral infarction (in terms of neurological deficit) or with mechanical heart valve prostheses restarted more often. It is not clear whether the indications for the groups were different. Both crude data and the results of a logistic regression analysis are presented. In the multivariate analysis, the following variables were analyzed: age, sex, warfarin restart, Canadian Neurological Scale (CNS), presence of intraventricular blood, systolic blood pressure, diabetes, prior stroke or TIA, INR >3.0 , and antiplatelet use.

In the study of Gathier (2013) patients with an ICH during treatment with acenocoumarol or phenprocoumon with an INR of at least 1.1 were included ($N=38$). Of these, 12 (32%) patients started antiplatelet therapy (TAR) and 15 (39%) patients started oral anticoagulation within two months of the ICH. Of the 15 patients who started oral coagulation, ten (67%) patients stopped oral anticoagulation again later. Reasons for discontinuation were that the treating physician no longer considered VKA to be indicated ($n=4$), recurrence of ICH ($n=1$), subdural hematoma ($n=1$), cerebral infarction with secondary hemorrhage ($n=1$), recurrent hematuria ($n=1$), patient's own choice ($n=1$), unknown ($n=1$) (Gathier, 2013).

One study reported the outcome measure of mortality (Yung, 2012). Two studies reported the outcome measure recurrent bleeding (ICH) (Majeed, 2010; Yung, 2012). Thrombotic events were reported in all three included studies (Majeed, 2010; Yung, 2012; Gathier, 2013). The results could not be pooled due to differences in study design and differences in the factors adjusted for in the multivariate analyses.

Results

Mortality

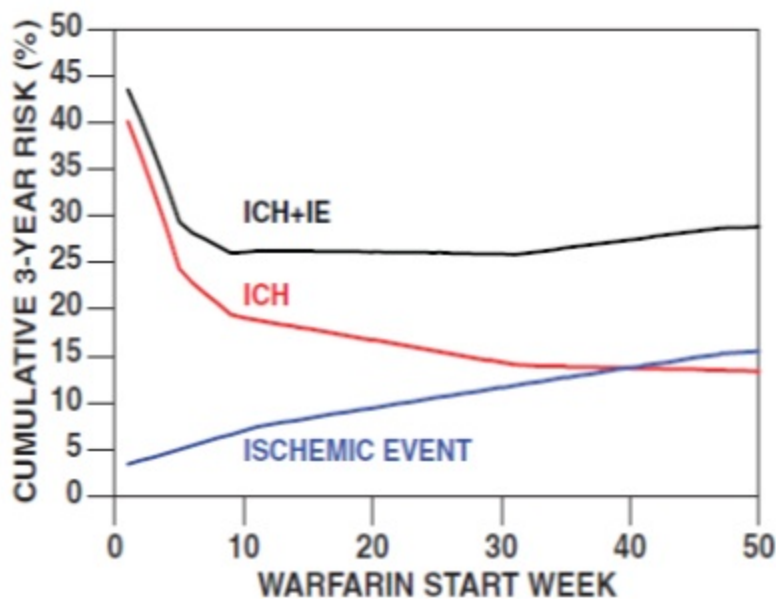
In the study of Yung (2012) unadjusted mortality was higher for patients who did not restart warfarin compared to patients who did restart (50.8% versus 30.8%). After multivariable analysis adjusting for age, sex, stroke severity, initial INR, and comorbidities, restarting warfarin was not associated with a higher risk of

death within 30 days (adjusted odds ratio (aOR) 0.49, 95%CI 0.26 to 0.93) or one year (aOR 0.79, 95%CI 0.43 to 1.43).

Recurrent bleeding

In the study of Majeed (2010) rates for intracranial hemorrhage or ischemic events (IE) were estimated using a Cox model. The model is based on patients with a cardiac indication for anticoagulants and/or with prior ischemic stroke who survived the first week without recurrence. Restarting warfarin increased the risk of recurrent intracranial hemorrhages (HR 5.57, 95%CI 1.80 to 17.25). The risk is calculated per patient-day. The daily risk of intracranial hemorrhage was lower for those who did not restart than for those who did restart (days one to 35: 0.18% vs. 0.75%; days 36 to 63: 0.044% vs. 0.20%; day 64 to 217: 0.0% vs. 0.20%; >218 days: 0.0% vs. 0.0069%) and decreased with time. The risk of ischemic events was higher for patients who did not restart compared to patients who restarted (day one to 77: 0.068% vs. 0.0%; day 78 to 329: 0.039% vs. 0.0%; >330 days: 0.017% vs. 0.0035%). These numbers were used to compile a figure comparing the cumulative risk of intracranial haemorrhages and ischemic events (IE) (see Figure 1).

Figure 1. The "total" risk for a treatment horizon of 3-years of recurrent intracranial hemorrhage (ICH)" and of ischemic events (IE) according to the time point of resumption of anticoagulation



In the study of Yung (2012), ICH-expansion or recurrence was not more common in the group that restarted warfarin than in the group that did not restart (unadjusted: 14 of 91 (15.4%) vs. 29 of 193 (15.0%)).

Thromboembolic event

The results for the outcome measure thromboembolic event in the study of Majeed (2010) are summarized in Figure 1 and the accompanying text (see above, i.e. ischemic events). Restarting warfarin reduced the risk of a thromboembolic event (HR 0.11, 95%CI 0.14 to 0.87)).

In the study of Yung (2012) it is reported that no thrombosis occurred within one year in the group of patients who restarted warfarin, and a nominally statistically insignificant number in the group of patients who did not

restart. No exact numbers are mentioned.

In the study of Gathier (2013) outcomes per patient year (based on a total of 38 patients) were calculated. The primary outcome measure of stroke occurred twice in the control group in 35.4 patient years, compared to seven per 63.8 patient years with TARs and three per 19.5 patient years with oral anticoagulants. The incidence ratio of TARs versus control group was 2.7 (95%CI 0.5 to 16.3), OAC versus control group 1.9 (0.4 to 9.4).

Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome measures thromboembolic event, bleeding and mortality was based on observational studies and therefore starts low. Because of additional limitations in the study design (difference in patient characteristics for which insufficient adjustments could be performed) the level of evidence was downgraded by one level to very low.

The included studies did not provide sufficient information concerning subgroups based on indications (AF versus mechanical heart valve) and contraindications (hypertensive intracerebral hemorrhage versus hemorrhage due to probable amyloid angiopathy).

Part III: Traumatic brain injury (TBI)

Description of studies

In Albrecht (2014), bleeding and thrombotic events after discharge from the hospital after admission for TBI ("traumatic brain injury") were investigated based on insurance data (Medicare). Patients over the age of 64, who were admitted for TBI taking warfarin (or other anticoagulants, in the period before the TBI) were included. Patients who restarted warfarin after discharge (n=5811) were compared with patients who did not restart (n=4971). Many patients had atrial fibrillation (n= 8843 (82%)). The two groups were not comparable, with patients who did not restart staying longer in hospital, more often transferred to a specialized nursing ward (n (%): C:4282 (40%), I: 1924 (33%)), more often having a CHADS2 score >2 (n (%) C:4223 (85%) vs. I:4774 (82%), and more often having a modified HEMORR2HAGES score >3 (N (%): C:2994 (60%) vs. I:3234 (56%)). The analysis compared two "early restart" groups (<3 months after discharge and resumption of anticoagulants <6 months after discharge) with two "late restart" groups (>3 and >6 months after discharge, resume). Interactions between the time of restart, risk of stroke (CHADS2 >2), bleeding risk (modified HEMORR2HAGES >3) were also investigated.

Results

Mortality

The outcome mortality is not reported in Albrecht (2014).

Recurrent bleeding

The risk of cerebral hemorrhages was higher in patients restarting warfarin, compared to patients who did not restart (risk ratio (RR) 1.51, 95%CI 1.29 to 1.78).

Thrombotic event

In the modified regression models, restarting warfarin reduced the risk of thrombotic events over a given

period of time (RR 0.77, 95%CI 0.67 to 0.88). The combined hemorrhagic or ischemic stroke outcome was lower in patients restarting warfarin (RR 0.83, 95%CI 0.72 to 0.96). There was no difference between early restart and low restart of warfarin.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome measures thromboembolic events and bleeding was based on observational studies and therefore started at low. Because of additional limitations in the study design (difference in patient characteristics for which insufficient correction can be made) the level of evidence have been downgraded by one level to very low. In addition, the study included patients with atrial fibrillation in particular. It is unclear to what extent the results can be extrapolated to other patient populations.

Updated search 2023

As already described, no RCT could be included from the updated search. Seven cohort studies fulfilled selection criteria. However, the working group is of the opinion that these observational data will be insufficient to provide a clear answer, i.e. the levels of evidence will still remain very low. It was therefore decided not to update the previous literature analysis but to provide a concise overview of the additional observation cohorts (N=7). General characteristics and the main findings are reported in Table 1. All studies reported on recurrent bleedings and thrombotic events. Sengupta (2018) and Tapaskar (2022) did not report on mortality and only included events resulting in hospital readmissions.

Part I: Gastro-intestinal bleeding

Two studies included patients with anticoagulation-associated gastro-intestinal bleedings (Tapaskar, 2022; Sengupta, 2018). One study (Little, 2021) included a mixed population (i.e. gastro-intestinal, intracranial and other), but reported data on the subgroups separately.

Mortality

In the cohort of Little (2021) a lower mortality risk was found for patients restarting anticoagulation, compared to no restarting (HR (95%CI): 0.54 (0.47 to 0.56). This effect estimate is in line with the findings of the initial literature analysis. Sengupta (2018) and Tapaskar (2022) did not report on mortality.

Rebleeding

In all three cohorts increased risks were observed for rebleedings for patients restarting anticoagulation, which is in line with the initial literature analysis. HRs ranged from 1.43 to 2.21. Tapaskar (2022) investigated warfarin and DOACs separately and observed a somewhat smaller effect estimate for restarting DOACs (HR: 1.43). This is consistent with the findings of Sengupta (2018). See Table 1 for further details.

Thromboembolic event

In the study of Tapaskar (2022) restart of both warfarin as well as DOACs was associated with a lower risk for thromboembolic events (hospital admissions), compared to no restart. This agrees to the findings of Little (2021). HRs ranged from 0.52 to 0.61. These findings agree with the initial literature analysis. In the study of Sengupta (2018) however no association was found.

Part II: Intracranial bleeding

Four studies included patients with anticoagulation-associated intracranial bleedings (Biffi, 2017; Lin, 2022; Nielsen, 2017; Newman, 2020). One study (Little, 2021) included a mixed population (i.e. gastro-intestinal, intracranial and other), but reported data on the subgroups separately.

Mortality

In all four studies lower mortality risks were found for patients restarting anticoagulation. The effect estimates range from 0.27 to 0.85. See Table 1 for details.

Rebleeding

Four of the five studies observed an increased risk for rebleedings in case of restart of anticoagulation, with effect estimates ranging from 1.20 to 2.20. In contrast, in the study of Newman (2020) a lower risk was observed (HR (95%CI): 0.62 (0.41 to 0.95). See Table 1 for further details.

Thromboembolic event

The studies observed lower risks for thrombosis in patients restarting anticoagulation. The effect estimates in the five additional cohorts range from 0.44 to 0.85. See Table 1 for further details.

Conclusion

The cohort studies found in the updated literature search, consistently showed higher risk for rebleedings and lower risks for thrombosis and mortality in patients restarting anticoagulation. These findings are broadly in line with the initial analysis of the literature. The more recent studies are larger and generally use more sophisticated methods to adjust for differences in patient characteristics between patients restarting and not restarting anticoagulation after an anticoagulation-associated bleeding. However, confounding by indication can still be present. In addition, the studies vary in several general characteristics such as type of anticoagulation, timing of restart and baseline.

'Klik op onderstaande tabel voor een betere weergave'

	<u>Country</u>	<u>Population</u>	<u>Comparison</u>	<u>Timing of resumption of anticoagulation</u>	<u>Baseline</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Outcomes (critical) Mortality/major bleeding/TE (Resuming versus not)</u>	<u>Re</u>
<u>Intracranial bleeding</u>								

	<u>Country</u>	<u>Population</u>	<u>Comparison</u>	<u>Timing of resumption of anticoagulation</u>	<u>Baseline</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Outcomes (critical) Mortality/major bleeding/TE (Resuming versus not)</u>	<u>Re</u>
<u>Newman, 2020</u>	<u>USA</u>	<u>AF patients with ICH</u> <u>N=1,502</u>	<u>NOAC vs Warfarin vs Control</u>	<u><= 6 weeks</u>	<u>6 wks after index event</u>	<u>Mean of 780 days</u>	<u>OAC/no OAC Mortality: HR 0.48 (95%CI 0.37–0.62)</u> <u>TE: HR 0.85 (95%CI 0.55–1.32)</u> <u>Recurrent ICH: HR 0.62 (95%CI 0.41–0.95)</u>	<u>Tin</u> <u>de</u> <u>an:</u>
<u>Nielsen, 2017</u>	<u>Denmark</u>	<u>Patients with AF and ICH</u> <u>N=2415 (N=1325 with hemorrhagic stroke and 1090 with traumatic ICH)</u>	<u>Warfarin vs no warfarin</u>	<u>Not reported</u>	<u>14 days after discharge</u>	<u>Median of 279 days</u>	<u>Population hemorrhagic stroke:</u> <u>Recurrent ICH: aHR 1.31 (95%CI: 0.68-2.50)</u> <u>IS/SE: aHR 0.49 (95%CI 0.24-1.02)</u> <u>All-cause mortality: aHR 0.51 (95%CI 0.37-0.71)</u>	<u>Pro</u> <u>ma</u> <u>an:</u> <u>(se</u> <u>an:</u> <u>Tin</u> <u>de</u> <u>an:</u>
<u>Lin, 2022</u>	<u>Taiwan</u>	<u>AF patients with ICH</u>	<u>OAC (N=283) vs no AT (N=1069)</u> <u>OAC (N=283) vs antiplatelet (N=214)</u>	<u>Median of 42 days from discharge</u>	<u>90 days after hospital discharge</u>	<u>Median of 0.7 yrs</u>	<u>OAC vs no AT: All-cause mortality: HR 0.85 (95%CI 0.72–1.01)</u> <u>Major bleeding: HR 1.40 (95%CI 0.99–1.98)</u> <u>TE: HR 0.60 (95%CI 0.43–0.84)</u>	<u>IP</u> <u>an:</u>

	<u>Country</u>	<u>Population</u>	<u>Comparison</u>	<u>Timing of resumption of anticoagulation</u>	<u>Baseline</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Outcomes (critical) Mortality/major bleeding/TE (Resuming versus not)</u>	<u>Re</u>

<u>Biffi, 2017</u>	<u>Germany and USA</u> <u>(joint analysis of 3 studies)</u>	<u>AF patients with ICH (non-trauma)</u> <u>N=1,012</u>	<u>OAT (warfarin) vs no OAT</u>	<u>Within 90 days of index ICH</u>	<u>Date of ICH</u>	<u>1 year</u>	<u>Mortality: HR 0.27 (95%CI 0.19–0.40)</u> <u>Recurrent ICH: HR 1.20 (95%CI 0.95–1.58)</u> <u>Ischemic stroke: HR 0.44 (95%CI 0.29–0.66)</u>	<u>Pro</u> <u>scc</u> <u>ma</u> <u>tir</u> <u>var</u> <u>an</u>

Gastro-intestinal bleeding

	<u>Country</u>	<u>Population</u>	<u>Comparison</u>	<u>Timing of resumption of anticoagulation</u>	<u>Baseline</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Outcomes (critical) Mortality/major bleeding/TE (Resuming versus not)</u>	<u>Re</u>
<u>Tapaskar 2022</u>	<u>USA</u>	<u>AF patients on warfarin or DOACs and hospitalized for GIB (within 1 year of start OAC) (discharged) 2008-2017</u> <u>N=2991</u>	<u>Resumptions vs no resumption of OAC</u> <u>Separately for warfarin and DOAC</u>	<u>Within 90 days of discharge</u>	<u>Date of discharge</u>	<u>180 days</u>	<u>Recurrent GIB (hospital admissions)</u> <u>Warfarin: HR 2.12 (95%CI 1.43–3.14)</u> <u>DOAC: HR 1.43 (95%CI 0.81–2.52)</u> <u>TE (hospital admissions)</u> <u>Warfarin: HR 0.61 (95%CI 0.39–0.96)</u> <u>DOAC: HR 0.52 (95%CI 0.28–0.98)</u>	<u>Tin</u> <u>de</u> <u>an:</u> <u>Se:</u> <u>an:</u> <u>pro</u> <u>sc:</u> <u>ma</u> <u>Or</u> <u>ho:</u> <u>ad</u>
<u>Sengupta, 2018</u>	<u>USA</u>	<u>2010-2014</u> <u>N=1338</u> <u>Treated with DOAC and hospitalized for GIB within 1 year</u>	<u>DOAC within 30 days vs no DOAC within 30 days</u>	<u>Within 30 days of discharge</u>	<u>Date of discharge</u>	<u>6 months</u>	<u>Readmissions for TE: HR 0.99 (95%CI 0.53–1.70)</u> <u>Readmissions for GIB</u> <u>HR 1.56 (95%CI 0.95–2.47)</u>	<u>Or</u> <u>ho:</u> <u>ad</u> <u>inc</u>

Other/combined bleeding

	<u>Country</u>	<u>Population</u>	<u>Comparison</u>	<u>Timing of resumption of anticoagulation</u>	<u>Baseline</u>	<u>Follow-up</u>	<u>Outcomes (critical) Mortality/major bleeding/TE (Resuming versus not)</u>	<u>Re</u>
<u>Little, 2021</u>	<u>Canada</u>	<u>Older patients (>65 years), hospitalized for bleeding while receiving OAC's</u> <u>N=6793</u> <u>GIB: N=4297</u> <u>ICH: N=805</u> <u>Other: N=1691</u>	<u>Resumption vs no resumption of OAC's within 1 year</u>	<u>Median time: 46 days</u>	<u>100 days after hospital discharge</u>	<u>Median of 82 weeks(restart) and 83 weeks (no restart)</u>	<u>GIB</u> <u>Bleeding: HR 2.02 (95%CI 1.69-2.40)</u> <u>Thrombosis: HR 0.56 (95%CI 0.44-0.71)</u> <u>All-cause mortality: HR 0.54 (95%CI 0.47-0.56)</u> <u>Intracranial Bleeding: HR 2.20 (95%CI 1.36-3.56)</u> <u>Thrombosis: HR 0.73 (95%CI 0.44-1.23)</u> <u>All-cause mortality: HR 0.54 (95%CI 0.43-0.68)</u> <u>Other Bleeding: HR 1.50 (95%CI 1.15-1.98)</u> <u>Thrombosis: HR 0.60 (95%CI 0.41-0.89)</u> <u>All-cause mortality: HR 0.54 (95%CI 0.43-0.68)</u>	<u>Tir</u> <u>var</u> <u>an:</u>

AF: atrial fibrillation, aHR: adjusted hazard ratio, DOAC: direct oral anticoagulants, GIB: gastrointestinal bleeding, HR: hazard ratio, ICH: intracerebral haemorrhage, OAC: oral anticoagulants, TE: thrombo-embolic event

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: what are the (un)favourable effects of (early) restarting of anticoagulation after anticoagulation-associated major bleeding (intracranial/intracerebral, gastrointestinal or other) in adult patients, compared to no/delayed restarting anticoagulation?

P (Patients):	Adults with anticoagulation-associated major bleeding (intracranial/intracerebral, gastrointestinal, or other)
I (Intervention):	(early) restart of anticoagulation
C (Comparison):	Delayed or no restart of anticoagulation
O (Outcomes):	Recurrent major bleeding, mortality, thrombo-embolic event (arterial and venous)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered mortality and recurrent major bleeding as critical outcome measures for decision-making, and thrombo-embolic events as an important outcome measure for decision-making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- Major bleeding: fatal bleeding, and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin levels of 1.24 mmol/L (20 g/L or greater) or more, or leading to a transfusion of 2 U or more of whole blood or red cells, as defined by the International Society of Thrombosis and Haemostasis.

A priori, the working group did not define the other outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined a risk difference of 3%* as a minimal clinically (patient) important difference for mortality, venous thromboembolism, thromboembolic complications and major bleeding.

**Based on the differences applied in the guidelines on thromboprophylaxis in patients with COVID-19. This working group derived the minimal clinically (patient) important differences from the ACCP (2012).*

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms. The initial search was performed in 2016. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The search included studies published in English or Dutch in 2010 or later. The systematic literature search resulted in 196 hits. Studies were selected based on the following criteria: observational studies (including cohort studies) performed in patients with coagulation-associated major bleedings in which restart of

anticoagulation was compared with no restart. Only studies with sufficient data representation were selected. Based on title and abstract 11 studies were initially selected. After screening of the full-text, five studies were excluded (see Table excluded studies). Six studies were included.

An updated search was performed on March 13th 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1,215 hits.

Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews/meta-analysis of RCT's or cohort studies (published in 2020 or later), RCT's and cohort studies of sufficient size ($N > 500$), in which restart of anticoagulation was compared with no or delayed restart of anticoagulation, in adults with anticoagulation-associated major bleeding (intracranial/intracerebral, gastrointestinal or other). Phase-II trials were excluded.

ASReview was used for the selection of relevant articles. ASReview uses state-of-the-art active learning techniques to select the most relevant articles from a large number of potential hits. The first step is to indicate priors. A prior is an article that is found in the current number of hits and complies (or best matches) to the current selection criteria. The standard (default) model specifications were used for the screening for these papers. 43 studies were initially selected based on title and abstract screening using ASReview. After screening of the full-text, 36 studies were excluded (see exclusion table). Seven studies were included.

Results

From the initial literature search six cohort studies could be included. Since then, several RCT's were published. However, those RCT's were phase-2 trials (like Schreuder, 2021) or did not focus on patients with anticoagulation related bleeding (like Salman, 2021). So the updated search did not find (systematic reviews of) RCT's that could be included. Beforehand, it was decided that the initial literature analysis will not be updated with observational data. The working group is of the opinion that this observation data will be insufficient to provide a clear answer, i.e. the levels of evidence will remain very low. Seven cohort studies did fulfil the inclusion criteria. A concise overview of these data is provided following the initial literature analysis.

Verantwoording

Publicatiedatum : 22-10-2025

Beoordeeld op geldigheid : 23-09-2025

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Albrecht JS, Liu X, Baumgarten M, et al. Benefits and risks of anticoagulation resumption following traumatic brain injury. JAMA Intern Med. 2014;174(8):1244-51.

Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, Kamel H, Kourkoulis C, Schwab K, Ayres AM, Elm J, Gurol ME, Greenberg SM, Viswanathan A, Anderson CD, Schwab S, Rosand J, Testai FD, Woo D, Huttner HB, Sheth KN. Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. Ann Neurol. 2017 Nov;82(5):755-765. doi: 10.1002/ana.25079. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29028130; PMCID: PMC5730065.

Little DHW, Sutradhar R, Cerasuolo JO, Perez R, Douketis J, Holbrook A, Paterson JM, Gomes T, Siegal DM. Rates of rebleeding, thrombosis and mortality associated with resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related

bleeding. CMAJ. 2021 Mar 1;193(9):E304-E309. doi: 10.1503/cmaj.201433. PMID: 33649169; PMCID: PMC8034308.

Gathier CS, Algra A, Rinkel GJ, et al. Long-term outcome after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage with or without restarting antithrombotic therapy. Cerebrovasc Dis. 2013;36(1):33-7.

Lin SY, Chang YC, Lin FJ, Tang SC, Dong YH, Wang CC. Post-Intracranial Hemorrhage Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2022 Mar 15;11(6):e022849. doi: 10.1161/JAHA.121.022849. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35243876; PMCID: PMC9075312.

Majeed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. Stroke. 2010;41(12):2860-6. BACKGROUND AND PURPOSE: The optimum timing of resumption of anticoagulation after warfarin-related intracranial hemorrhage in patients with indication for continued anticoagulation is uncertain. We performed a large retrospective cohort study to obtain more precise risk estimates.

Newman TV, Chen N, He M, Saba S, Hernandez I. Effectiveness and Safety of Restarting Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation after an Intracranial Hemorrhage: Analysis of Medicare Part D Claims Data from 2010-2016. Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Oct;20(5):471-479. doi: 10.1007/s40256-019-00388-8. PMID: 31808136; PMCID: PMC7274872.

Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Lip GY. Outcomes Associated With Resuming Warfarin Treatment After Hemorrhagic Stroke or Traumatic Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. JAMA Intern Med. 2017 Apr 1;177(4):563-570. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9369. PMID: 28241151; PMCID: PMC5470390.

Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2014;113(4):662-8.

SoSTART Collaboration. Effects of oral anticoagulation for atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage in the UK: a randomised, open-label, assessor-masked, pilot-phase, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2021 Oct;20(10):842-853. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00264-7. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34487722.

Schreuder FHBM, van Nieuwenhuizen KM, Hofmeijer J, Vermeer SE, Kerkhoff H, Zock E, Luijckx GJ, Messchendorp GP, van Tuijl J, Bienfait HP, Booij SJ, van den Wijngaard IR, Remmers MJM, Schreuder AHCML, Dippel DW, Staals J, Brouwers PJAM, Wermer MJH, Coutinho JM, Kwa VIH, van Gelder IC, Schutgens REG, Zweedijk B, Algra A, van Dalen JW, Jaap Kappelle L, Rinkel GJE, van der Worp HB, Klijn CJM; APACHE-AF Trial Investigators. Apixaban versus no anticoagulation after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation in the Netherlands (APACHE-AF): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2021 Nov;20(11):907-916. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00298-2. PMID: 34687635.

Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, et al. The risks of thromboembolism vs. Recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized in patients with gastrointestinal bleeding: a prospective study. Am J Gastroenterol. 2015;110(2):328-35.

Sengupta N, Marshall AL, Jones BA, Ham S, Tapper EB. Rebleeding vs Thromboembolism After Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding in Patients on Direct Oral Anticoagulants. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Dec;16(12):1893-1900.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.005. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29775794.

Tapaskar N, Ham SA, Micic D, Sengupta N. Restarting Warfarin vs Direct Oral Anticoagulants After Major Gastrointestinal Bleeding and Associated Outcomes in Atrial Fibrillation: A Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;20(2):381-389.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2020.11.029. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33227428.

Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. Arch Intern Med. 2012;172(19):1484-91.

Yung D, Kapral MK, Asllani E, et al. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. Can J Cardiol. 2012;28(1):33-9.

Bloeding of ingreep bij trombolytica

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen behandelstrategie bij patiënten met een bloeding en/of acute ingrepen die behandeld worden/zijn met trombolytica?

Aanbeveling

Indien lokale hemostase onvoldoende of niet mogelijk is:

Staak het trombolyticum. Bewijs voor de optimale behandelstrategie en een specifiek antidotum ontbreken.

Controleer en antagoneer overige antistolling, indien daar nog een effect van kan worden verwacht.

Individualiseer het aanvullend beleid bij voorkeur op basis van aangetoonde coagulopathie in combinatie met de lokalisatie, aard en ernst van de bloeding.

Geïsoleerde intracerebrale of neuraxis bloeding tijdens/binnen 24-uur na trombolyse

Overweeg in afwachting van laboratoriumuitslagen fibrinogeenconcentraat 2 gram i.v. en een additionele dosis van 2 gram bij een fibrinogeen van 1,5 g/L of lager.

Overweeg tranexaminezuur 1 gram i.v. (eventueel 10 tot 15mg/kg i.v.) gevolgd door 1 gram i.v. gedurende 8-uur per infuuspomp.

Overweeg transfusie met plasma alleen indien correctie van een coagulopathie op een andere manier niet mogelijk of gecontra-indiceerd is.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar een conclusie te trekken over de veiligheid en effectiviteit van een trombocytentransfusie bij een trombocyten aantal van $100 \times 10^9/L$ of hoger.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar een conclusie te trekken over de veiligheid en effectiviteit van recombinant factor VIIa.

Overige ernstige/majeure bloeding tijdens/binnen 24-uur na trombolyse

Indien hemodynamisch instabiel

Fibrinogeenconcentraat, tranexaminezuur, plasma en trombocytentransfusie binnen het indicatiegebied voor massaal bloedverlies toepassen.

In overige situaties

Overweeg te streven naar een fibrinogeen van minimaal 1,5 g/L in eerste instantie met fibrinogeenconcentraat.

Overweeg tranexaminezuur 1 gram i.v. (eventueel 10 tot 15mg/kg i.v.) gevolgd door 1 gram i.v. gedurende 8-uur per infuuspomp.

Overweeg transfusie met plasma alleen indien correctie van een coagulopathie en/of bloeding op een nadere manier niet mogelijk is.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar een conclusie te trekken over de veiligheid en effectiviteit van een trombocytentransfusie bij een trombocyten aantal van $50 \times 10^9/L$ of hoger.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar een conclusie te trekken over de veiligheid en effectiviteit van recombinant factor VIIa.

Ingrepen tijdens/binnen 24-uur na trombolyse

Maak een individuele risicoafweging bij een absolute indicatie voor chirurgie of andere invasieve procedure binnen 24 uur na trombolyse.

- Overweeg te streven naar een fibrinogeen van minimaal 1,5 g/L in eerste instantie met fibrinogeenconcentraat.
- Overweeg tranexaminezuur 1 gram i.v. (eventueel 10 tot 15mg/kg i.v.) gevolgd door 1 gram i.v. gedurende 8-uur per infuuspomp.
- Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over de veiligheid en effectiviteit van een trombocytentransfusie bij een trombocyten aantal van $100 \times 10^9/L$ of hoger bij ingrepen aan het centraal zenuwstelsel en van $50 \times 10^9/L$ of hoger bij overige ingrepen.
- Overweeg bij een bloeding transfusie met plasma alleen, indien correctie van een coagulopathie op een andere manier niet mogelijk is.

Overwegingen

Gerandomiseerd onderzoek naar het couperen van trombolytica bij bloedingen of ingrepen ontbreekt. Het beperkte indicatiegebied in combinatie met de zorgvuldige selectie van patiënten, het afzien van onnodige invasieve procedures, de verschillende toedieningsroutes en doseringen van trombolytica maakt prospectief onderzoek ook slecht uitvoerbaar. Het merendeel van de bloedingen ontstaat op vasculaire punctieplaatsen. Bloedingen in het maagdarmsstelsel, het nasofaryngeale gebied en het urogenitale stelsel zijn zeldzaam. Een belangrijk risico van behandeling met trombolytica is een intracranieële bloeding, in het bijzonder bij een ischemisch CVA. Een intracranieële bloeding heeft in het algemeen een fataal of ernstig invaliderend beloop en is vaak multifactorieel bepaald (Yaghi, 2017).

Relatie fibrinogeen en bloeding

Bij patiënten met behandeling met een recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in verband met een ischemisch CVA lijkt een laag plasmafibrinogeen (of een significante vroege daling van het fibrinogeen) geassocieerd met post-thrombolysebloeding. In 2004 werd door Trouillas het fenomeen van een "vroege fibrinogeen afbraakcoagulopathie" gepostuleerd. In de Lyon rt-PA trial werden 157 patiënten geïncludeerd met een ischemisch CVA, waarvan 11 met een vroeg parenchymaal hematoom (7%), 31 met een vroeg hemorragisch infarct (19,7%) en 115 patiënten zonder bloeding (73,2%). In de logistische regressieanalyse waren fibrine degradatie producten 2-uur na behandeling 200 mg/L of hoger, met een OR van 4,95 (CI: 1,09 tot 22,4; $p=0.03$, de enige voorspeller van parenchymale hematomen (Trouillas, 2004). Sun (2015) beschreef

72 opeenvolgende patiënten met een ischemische CVA na rt-PA en vonden bij een fibrinogeen 2-uur na lysis lager dan 2 g/L een OR van 12,82 voor een vroege parenchymale bloeding (Sun, 2015). Dit werd bevestigd door Vandelli (2015). Zij beschreef 104 opeenvolgende patiënten met een ischemisch CVA behandeld met rt-PA. Fibrinogeengehaltes werden gemeten bij opname en 2-uur na de trombolysen. Na 7 dagen follow-up vertoonden 24 patiënten een intracraniale bloeding, van wie 6 patiënten symptomatisch waren. Van deze 24 patiënten behoorden 18 tot de "lage fibrinogeengroep" (geclassificeerd als een fibrinogeen lager dan 2 g/L en/of een daling van het fibrinogeen met 25% of meer). Patiënten die behoren tot de "lage fibrinogeengroep" bleken in de multivariate logistische regressieanalyse een significant verhoogd risico te hebben op een therapie-geassocieerde intracraniale bloeding (OR: 7,47, 95% CI: 2,26 tot 24,74, $p < 0,001$) (Vandelli, 2015). Deze bevinding is in lijn met de resultaten gepubliceerd door Matosevic (2013) die in een relatief groot cohort van 547 opeenvolgende patiënten na een ischemisch CVA beschreven dat het risico op een symptomatische intracraniale bloeding stijgt bij een daling van het fibrinogeen met ten minste 2 g/L binnen 6-uur na lysis (Matosevic, 2013). In een multicenter retrospectieve review van 3.894 patiënten die vanwege een ischemisch CVA werden behandeld met intraveneus rt-PA hadden acht van de 22 (36,3%) patiënten met uitbreiding van de bloeding een fibrinogeen $< 1,5$ g/L ten opzichte van 15 van de 60 (25,0%) patiënten zonder uitbreiding van de bloeding ($p = 0,01$) (Yaghi, 2015). In een in 2017 verschenen review (2RCT's en 4 cohort studies) daarentegen bleek de voorspellende waarde van het plasma fibrinogeen voor hemorragische complicaties na katheter gestuurde trombolysen voor acute of subacute perifeer arteriële of arteriële bypass-occlusies niet bewezen (Poorthuis, 2017). Bewijs voor het gebruik van fibrinogeen als prognostische biomarker om het bloedingsrisico te voorspellen is voornamelijk onvoldoende, het routinematig monitoren ervan tijdens of na (kathetergeleide) trombolysen wordt niet aanbevolen (Poorthuis, 2017; Bagoly 2019, Björck, 2020).

Couperen trombolysen

Ondanks de relatief korte halfwaardetijd kan, met grote interindividuele verschillen, het fibrinolytische effect 24 tot 48-uur aanhouden (Matrat, 2013; Collen, 2013). Na alteplase voor een beroerte of hartinfarct (MI), was fibrinogeen na 2 tot 3-uur het laagst, bleef 24-uur laag en was na 48-uur weer op het uitgangsniveau (Stangl, 1998; Szabo, 2002; Tanne, 2006). Een vergelijkbaar patroon werd gezien met reteplase (Hoffmeister, 2000).

Een specifiek middel om trombolysen te couperen ontbreekt. In het algemeen volstaat het staken van de trombolysicum in combinatie met, waar mogelijk, lokale hemostase (endoscopisch, radiologisch, chirurgisch) en het onderbreken of couperen van overige anticoagulantia en/of trombocyten aggregatie remmers (TAR's).

Potentieel aanvullende behandelstrategieën omvatten suppletie van fibrinogeenconcentraat, tranexaminezuur, plasma, bloedplaatjestransfusie, stollingsfactorconcentraten, recombinant factor VIIa. Nadelen voor patiënten - als deze aanvullende maatregelen niet nodig zijn - zijn een potentieel tromboserisico, onnodige kosten en blootstelling aan bloedproducten met kans op ontstaan van (transfusie gerelateerde) volume-overbelasting, longschade, allergische reacties en een zeer klein risico op transmissie van virussen, of - als aanvullende maatregelen niet worden gegeven en wel nodig zijn - onnodige blootstelling aan bloedingsrisico's.

Bewijs behandeling bloedingen na fibrinolytica

Gecombineerde interventie

In 2010 beschreven Goldstein een retrospectieve analyse van 2.362 patiënten met een ischemisch CVA, waarvan 352 patiënten werden behandeld met trombolyse. Van deze 352 patiënten werden 282 patiënten met intraveneuze, 41 patiënten met intra-arteriële en 29 met beide vormen van trombolyse behandeld (Goldstein, 2010). Bij 20 patiënten (5,7%) daarvan werd de behandeling gecompliceerd door een intracerebrale bloeding. Elf van de 20 patiënten (55,0%) werden behandeld met, al dan niet in combinatie, plasma (FFP n=7), cryoprecipitaat (n=5), vitamine K (n=4), bloedplaatjes (n=3) of aminocapronzuur (n=1). Geen van deze interventies was geassocieerd met (een betere) uitkomst. Vanwege de zeer kleine aantallen is het echter onmogelijk het effect van de interventies te beoordelen. In 14 van de 20 patiënten met een bloeding waarbij het fibrinogeen was gemeten, had geen van deze patiënten een fibrinogeen lager dan 1 g/L.

Yaghi (2015) beschreef een multicenter retrospectieve review van 3,894 patiënten die vanwege een iCVA binnen 4,5-uur na start van symptomen werden behandeld met intraveneus rt-PA. In deze groep patiënten ontwikkelden 128 patiënten een intracerebrale bloeding (3%), waarvan 67 patiënten overleden in het ziekenhuis (Yaghi, 2015). Bij 82 van de 128 patiënten (64,1%) werd een follow-up CT gemaakt, waarop bij 22 van de 82 (26,8%) progressie van de bloeding werd gevonden. Patiënten met toename van de bloeding kregen vaker een bloedplaatjestransfusie, de overige behandelmodaliteiten (plasma, cryoprecipitaat, vitamine K, vier factorenconcentraat, recombinant factor VIIa) waren niet geassocieerd met uitbreiding van de bloeding. Ook hier betreft het een retrospectieve analyse met kleine groepen en is het onmogelijk het effect van de interventies te beoordelen.

In een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd aan de Universiteit van Texas beschreven Alderazi (2014) de uitkomst van 45 patiënten met een rtPA-gerelateerde intracerebrale bloeding (Alderazi, 2014). Er werden 26 patiënten (57,8%) conservatief behandeld en 19 patiënten (42,2%) kregen "stollingsfactoren" (alleen plasma (FFP) n=12, plasma (FFP) en cryoprecipitaat n=6, alleen cryoprecipitaat n=1). Uitkomstmaten waren overlijden, uitbreiding van de bloeding en de Modified Ranking Scale (mRS) - score bij ontslag. Ook op basis van deze resultaten (aantal patiënten, controle en interventie patiënten niet vergelijkbaar) kunnen evenmin conclusies worden getrokken.

Fibrinogeenconcentraat

Vanuit de beschreven associatie tussen een verlaagd fibrinogeen, de relatieve fibrinogeen daling en/of stijging van de D-dimeren en het optreden van met name een intracraniële bloeding (ICH) lijkt toediening van fibrinogeenconcentraat een potentiële behandeloptie. Vandelli (2019) beschrijft in een observationele studie de klinische uitkomst van een subgroep binnen 700 patiënten die werden behandeld met rt-PA vanwege een ischemisch CVA. Vanwege een verlaagd fibrinogeen werden 39 patiënten profylactisch behandeld met fibrinogeenconcentraat (Haemocomplettan P). Een verlaagd fibrinogeen werd gedefinieerd als een fibrinogeen van 1 g/L of lager bij patiënten zonder en een fibrinogeen van 2 g/L of lager bij patiënten met een ICH en/of een daling van het fibrinogeen met meer dan 30%. Na toediening van meestal 2 gram fibrinogeenconcentraat intraveneus werd een stijging van het fibrinogeen gedocumenteerd. Verder kunnen uit deze studie geen conclusies worden getrokken (Vandelli, 2019).

Ondanks het gebrek aan bewijs uit klinische studies, geeft een aantal richtlijnen fibrinogeenconcentraat (of cryoprecipitaat) een plaats in de behandeling van bloedingen na trombolyse (Powers, 2019; Frontera, 2016; Yaghi, 2017; Makris, 2012). Bijzonder is te noemen dat er volgens de Canadese richtlijn voor de behandeling van een CVA, geen onderbouwing is voor fibrinogeenconcentraat in de behandeling van bloedingen na trombolyse (Boulanger, 2018), terwijl fibrinogeenconcentraat wel voor deze indicatie is opgenomen op de website van Thrombosis Canada ([https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/# Stroke: Thrombolysis and Endovascular Therapy](https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#Stroke:ThrombolysisandEndovascularTherapy); accessed 2019-10-06).

Tranexaminezuur

Antifibrinolytica remmen competitief de omzetting van plasminogeen in plasmine en daarmee de fibrine en fibrinogeen afbraak en vorming van D-dimeren. Tranexaminezuur lijkt derhalve een voor de hand liggende, potentieel effectieve en goedkope, behandelstrategie. Bovendien blijkt, mits vroegtijdig toegediend, tranexaminezuur effectief in andere situaties van majeur of kritisch bloedverlies of chirurgie, zonder (voor op dit moment bekend) het tromboserisico te verhogen.

French (2012) beschrijft in een case report dat Jehova's getuige waarbij na een intraveneuze bolus van 1000mg tranexaminezuur en vervolgens 675 mg (10mg/kg) in één uur er geen toename was van de intracerebrale bloeding.

In een retrospectieve analyse van 128 patiënten met een intracerebrale bloeding na alteplase beschrijven Yaghi (2015), 2 patiënten die na aminocapronzuur geen uitbreiding van het hematoom hadden. In een recent gepubliceerde case serie beschrijft Verkerk (2019), zestien (14 volwassenen, 2 pediatrische) patiënten die binnen 48-uur na alteplase werden behandeld met aminocapronzuur intraveneus vanwege een bloeding. Als uitkomstmaten werden trombo-embolische complicaties binnen 14 dagen na toediening en hemostase binnen 24 uur na toediening gedocumenteerd. De indicatie voor alteplase en aminocapronzuur was heterogeen en betrof bij 7 van 16 patiënten een hemorragische conversie van het ischemische CVA. Aminocapronzuur werd toegediend als bolus 8/16 (50%), continue infusie 2/16 (12,5%) en als bolus plus continue infusie 6/16 (37,5%). Er was een aanzienlijke variabiliteit in de timing van aminocapronzuur toediening na alteplase met een mediane (spreiding) van 4,3 (0,6 tot 25,6-uur). Bij 12 van de 16 (75%) patiënten werd aminocapronzuur > 2-uur na alteplase toegediend. Eén patiënt uitgezonderd kregen alle patiënten ook bloedproducten: in 69% (11/16) cryoprecipitaat. Bij 82% (9/11) patiënten werd cryoprecipitaat (vlak) na aminocapronzuur toegediend (mediaan tijdsinterval (range) 7,7 uur (0 tot 26)). Acht patiënten (7 volwassenen patiënten en 1 pediatrische patiënt) werden naast aminocapronzuur ook behandeld met additionele hemostatica. Zes patiënten (37%) , inclusief beide pediatrische patiënten overleden binnen 24-uur. Mede door gebrek aan follow-up beeldvorming en laboratoriumresultaten kunnen uit deze grootste case serie tot nu toe geen conclusies worden getrokken of aanbevelingen worden gedaan. Zo er al iets geconcludeerd kan worden, bestond er geen duidelijk verband tussen de timing of dosis van aminocapronzuur en hemostase en blijft de bijdrage van aminocapronzuur bij patiënten met alteplase-gerelateerde bloeding onduidelijk.

Tranexaminezuur of aminocapronzuur worden in internationale richtlijnen geadviseerd ofwel direct (Makris, 2012; Yaghi, 2017; Powers, 2019) ofwel indien fibrinogeenconcentraat niet beschikbaar, gecontra-indiceerd of onvoldoende effectief is (Frontera, 2016). Net als voor fibrinogeen is er voor tranexaminezuur volgens de

Canadese richtlijn voor de behandeling van CVA geen onderbouwing in de behandeling van bloedingen na trombolysie (Boulanger, 2018), terwijl tranexaminezuur wel voor deze indicatie is opgenomen op de website van Thrombosis Canada (<https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#> Stroke: Thrombolysis and Endovascular Therapy; accessed 2019-10-06).

Plasmatransfusie

Plasmatransfusie is niet meer opgenomen in het advies van recente internationale richtlijnen (Boulanger, 2018; Powers, 2019; Frontera, 2016; Yaghi, 2017).

Trombocyten/Bloedplaatjestransfusie

Op grond van de in vitro aangetoonde remmende werking van plasmine en D-dimeren op de bloedplaatjes (Benedict, 1995; Moser, 1999; Serebruany, 2003; Gurbel, 2005) adviseren sommige richtlijnen bloedplaatjes te transfunderen (Adams, 1996). Echter gezien het ontbreken van klinische studies die deze hypothese ondersteunen en de potentiële risico's van een trombocytentransfusie die mogelijk niet opwegen tegen de voordelen (Baharoglu, 2016), onthouden de meeste recente richtlijnen zich van een advies (Boulanger, 2018; Powers, 2019; Frontera, 2016; Yaghi, 2017).

Recombinant factor VIIa

Yaghi (2015) beschreef één patiënt die na intraveneuze trombolysie ondanks een trombocytentransfusie en cryoprecipitaat een progressieve intracerebrale bloeding (sICH) had. Na recombinant factor VIIa was een succesvolle stolschadevacuatie mogelijk. Op dag 3 postoperatief was zij hersteld naar haar baseline neurologische status. Recombinant factor VIIa is niet opgenomen in het advies van de meeste richtlijnen (Boulanger, 2018; Powers, 2019; Frontera, 2016).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het goed informeren van patiënten die behandeld worden met antitrombotica is belangrijk. Zie voor de belangrijkste aandachtspunten de module 'Communicatie met patiënten'.

Overwegingen

De optimale behandelstrategie voor patiënten met een bloeding en/of acute ingrepen die behandeld worden/zijn met trombolytica is onbekend omdat hiernaar geen adequaat onderzoek heeft plaatsgevonden.

Een specifiek antidotum ontbreekt. Vanuit de pathofysiologie lijken het corrigeren van het fibrinogeen en het in de acute fase toedienen van een antifibrinolyticum te overwegen behandelstrategieën bij een majeure bloeding. Onderstaande aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van observationele literatuur en zijn in lijn met recent gepubliceerde (internationale) richtlijnen en reviews. De werkgroep heeft daarbij een onderscheid gemaakt tussen een intracerebrale bloeding (inclusief neuraxisbloeding), overige ernstige/majeure bloedingen en ingrepen na trombolysie.

Coagulopathie in de aanbeveling is gedefinieerd als een verlaagd fibrinogeen, verlengde stollingstijden (niet verklaard door een verlaagd fibrinogeen) en/of verlaagd aantal trombocyten, zoals gebruikelijk in de literatuur. Bij een majeure bloeding tijdens/na intraveneuze trombolysie is het gebruik van fibrinogeen (conventioneel of door middel van een visco-elastische meting bepaald) als maat het meest rationeel,

uitgaande van het concept dat er met name sprake is van een fibrinogeen afbraak coagulopathie (Yaghi, 2015; Matosevic, 2013; Vandelli, 2015; Sun, 2015; Troulas, 2004). Bewijs voor het gebruik van fibrinogeen als prognostische biomarker om het bloedingsrisico te voorspellen ontbreekt daarentegen en het routinematig monitoren ervan tijdens of na trombolysen wordt niet aanbevolen (Poorthuis, 2017; Bagoly 2019, Björck, 2020).

Streefwaarden voor fibrinogeen zijn gekozen conform het advies bij andere situaties met majeur of kritisch bloedverlies. De tranexaminezuur dosering is overeenkomstig het merendeel van de gepubliceerde en lopende studies naar het effect van tranexaminezuur bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding (Law 2017, Sprigg 2018).

Onderbouwing

Achtergrond

De strategie in het geval van een bloeding of acute ingreep tijdens of na behandeling met trombolytica is nog niet volledig beschreven. In de richtlijn herseninfarct en hersenbloeding uit 2018 wordt bij een klinisch relevante bloeding na alteplase geadviseerd tranexaminezuur 4 d.d. 1 g, tot 36-uur na staken alteplase te geven in combinatie met 3 zakken plasma of 1,5 gram fibrinogeen. In deze module wordt dit advies geactualiseerd en uitgebreid. Voorheen stond het couperen van trombolytica met plasma beschreven in de richtlijn bloedtransfusie van 2011. Deze richtlijn is in 2019 herzien en adviezen zijn onderdeel geworden van de richtlijn antitrombotisch beleid.

Conclusies / Summary of Findings

- GRADE	Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit beschikbaar over de effectiviteit van behandeling met fibrinogeenconcentraat, tranexaminezuur, antifibrinolytica (in brede zin), plasma transfusie of bloedplaatjestransfusie bij patiënten die een bloeding hebben of spoedingreep moeten ondergaan tijdens of na behandeling met een trombolyticum.

Samenvatting literatuur

Er zijn geen studies van voldoende kwaliteit beschikbaar om de uitgangsvraag te beantwoorden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

P: patiënten met bloeding en/of acute ingrepen die behandeld worden/zijn met trombolytica: streptokinase, urokinase, recombinant tissue plasminogen activators (alteplase, anistreplase, reteplase, tenecteplase);
I: fibrinogeenconcentraat/ cryoprecipitaat, tranexaminezuur, aminocapronzuur, antifibrinolytica (in brede zin), plasma transfusie, bloedplaatjestransfusie;
C: standaardzorg en/of placebo.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en bloedingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en bijwerkingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de

genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar studies (elke studie opzet) naar het beleid bij bloedingen of rondom operatie bij patiënten die trombolytica gebruiken. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 4209 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: prospectief vergelijkende studie bij patiënten die trombolytica gebruiken en een bloeding kregen of ingreep moeten ondergaan waarbij fibrinogeenconcentraat/ cryoprecipitaat, tranexaminezuur, aminocapronzuur, plasma transfusie, bloedplaatjestransfusie, trombocyten transfusie werd vergeleken met standaardzorg en/of placebo en een van de benoemde uitkomstmaten werd gerapporteerd. Op basis van titel en abstract werden geen studies geselecteerd.

Er werden geen studies van voldoende kwaliteit gevonden om op te nemen in de literatuuranalyse. Wel werden een aantal reviews, opinion papers en richtlijnen over dit onderwerp gevonden. Ook deze artikelen baseren zich echter niet op prospectief vergelijkend onderzoek. Een aantal van deze reviews en richtlijnen worden bij de overwegingen beschreven.

Verantwoording

Publicatiedatum : 15-04-2021

Beoordeeld op geldigheid : 24-03-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Adams Jr, H. P., Brott, T. G., Crowell, R. M., Furlan, A. J., Gomez, C. R., Grotta, J., ... & Zivin, J. A. (1994). Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation*, 90(3), 1588-1601.

Alderazi, Y. J., Barot, N. V., Peng, H., Vahidy, F. S., Navalkele, D. D., Sangha, N., ... & Savitz, S. I. (2014). Clotting factors to treat thrombolysis-related symptomatic intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23(3), e207-e214.

Bagoly, Z., Szegedi, I., Kálmándi, R., Tóth, N. K., & Csiba, L. (2019). Markers of coagulation and fibrinolysis predicting the outcome of acute ischemic stroke thrombolysis treatment: a review of the literature. *Frontiers in Neurology*, 10, 513.

Bjorck, M., Earnshaw, J. J., Acosta, S., Goncalves, F. B., Cochennec, F., Debus, E. S., ... & Svetlikov, A. V. (2020). Editor's Choice-European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY*, 59(2), 173-218.

Broderick, J., Connolly, S., Feldmann, E., Hanley, D., Kase, C., Krieger, D., ... & Zuccarello, M. (2007). Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults: 2007 Update: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 38(6), 2001-2023.

Boulanger, J. M., Lindsay, M. P., Gubitz, G., Smith, E. E., Stotts, G., Foley, N., ... & Heran, M. K. S. (2018). Canadian stroke best practice recommendations for acute stroke management: prehospital, emergency department, and acute inpatient stroke care, update 2018. *International Journal of Stroke*, 13(9), 949-984.

O'Carroll, C. B., & Aguilar, M. I. (2015). Management of postthrombolysis hemorrhagic and orolingual angioedema

complications. *The Neurohospitalist*, 5(3), 133-141.

French, K. F., White, J., & Hoesch, R. E. (2012). Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocritical care*, 17(1), 107-111.

Frontera, J. A., Lewin III, J. J., Rabinstein, A. A., Aisiku, I. P., Alexandrov, A. W., Cook, A. M., ... & Teitelbaum, J. S. (2016). Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage. *Neurocritical care*, 24(1), 6-46.

Frontera, J. A., Lewin III, J. J., Rabinstein, A. A., Aisiku, I. P., Alexandrov, A. W., Cook, A. M., ... & Teitelbaum, J. S. (2016). Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage. *Neurocritical care*, 24(1), 6-46.

Goldstein, J. N., Marrero, M., Masur, S., Pervez, M., Barrocas, A. M., Abdullah, A., ... & Schwamm, L. H. (2010). Management of thrombolysis-associated symptomatic intracerebral hemorrhage. *Archives of neurology*, 67(8), 965-969.

Kluft, C., Sidelmann, J. J., & Gram, J. B. (2017, April). Assessing safety of thrombolytic therapy. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 43, No. 03, pp. 300-310). Thieme Medical Publishers.

Law ZK, Meretoja A, Engelter ST, Christensen H, Muresan EM, Glad SB, Liu L, Bath PM, Sprigg N. Treatment of intracerebral haemorrhage with tranexamic acid - A review of current evidence and ongoing trials. *Eur Stroke J*. 2017 Mar;2(1):13-22. doi: 10.1177/2396987316676610.

Matrat, A., De Mazancourt, P., Derex, L., Nighoghossian, N., Ffrench, P., Rousson, R., & Hanss, M. (2013). Characterization of a severe hypofibrinogenemia induced by alteplase in two patients thrombolysed for stroke. *Thrombosis Research*, 131(1), e45-e48.

Makris, M., Van Veen, J. J., Tait, C. R., Mumford, A. D., Laffan, M., & British Committee for Standards in Haematology. (2013). Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British journal of haematology*, 160(1), 35-46.

Matosevic, B., Knoflach, M., Werner, P., Pechlaner, R., Zangerle, A., Ruecker, M., ... & Kiechl, S. (2013). Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology*, 80(13), 1216-1224.

Poorthuis, M. H., Brand, E. C., Hazenberg, C. E., Schutgens, R. E., Westerink, J., Moll, F. L., & de Borst, G. J. (2017). Plasma fibrinogen level as a potential predictor of hemorrhagic complications after catheter-directed thrombolysis for peripheral arterial occlusions. *Journal of Vascular Surgery*, 65(5), 1519-1527.

Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., ... & Jauch, E. C. (2018). 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *stroke*, 49(3), e46-e99.

Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., ... & Jauch, E. C. (2019). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(12), e344-e418.

Sprigg, N., Flaherty, K., Appleton, J. P., Salman, R. A. S., Bereczki, D., Beridze, M., ... & Dineen, R. A. (2018). Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *The Lancet*, 391(10135), 2107-2115.

Stone, J. A., Willey, J. Z., Keyrouz, S., Butera, J., McTaggart, R. A., Cutting, S., ... & Yaghi, S. (2017). Therapies for hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Current treatment options in neurology*, 19(1), 1.

Sun, X., Berthiller, J., Trouillas, P., Derex, L., Diallo, L., & Hanss, M. (2015). Early fibrinogen degradation coagulopathy: a predictive factor of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis. *Journal of the neurological sciences*, 351(1-2), 109-114.

Trouillas, P., Derex, L., Philippeau, F., Nighoghossian, N., Honnorat, J., Hanss, M., ... & Dechavanne, M. (2004). Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: a study of 157 cases. *Stroke*, 35(6), 1323-1328.

Wechsler, L. R. (2011). Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 364(22), 2138-2146.

Wein, T., Lindsay, M. P., Côté, R., Foley, N., Berlingieri, J., Bhogal, S., ... & Dowlathshahi, D. (2018). Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, practice guidelines, update 2017. *International Journal of Stroke*, 13(4), 420-443.

Vandelli, L., Marietta, M., Gambini, M., Cavazzuti, M., Trenti, T., Cenci, M. A., ... & Zini, A. (2015). Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(2), 394-400.

- Vandelli, L., Marietta, M., Trenti, T., Varani, M., Bigliardi, G., Rosafio, F., ... & Zini, A. (2019). Fibrinogen concentrate replacement in ischemic stroke patients after recombinant tissue plasminogen activator treatment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 28(2), 219-222.
- Verkerk, B. S., Berger, K., & Lesch, C. A. (2019). Aminocaproic Acid for the Reversal of Alteplase: A Case Series. *Journal of pharmacy practice*, 0897190019840095.
- Yaghi, S., Eisenberger, A., & Willey, J. Z. (2014). Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. *JAMA neurology*, 71(9), 1181-1185.
- Yaghi, S., Willey, J. Z., Cucchiara, B., Goldstein, J. N., Gonzales, N. R., Khatri, P., ... & Schwamm, L. H. (2017). Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 48(12), e343-e361.
- Yaghi, S., Boehme, A. K., Dibu, J., Guerrero, C. R. L., Ali, S., Martin-Schild, S., ... & Schwamm, L. H. (2015). Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: a multicenter retrospective study. *JAMA neurology*, 72(12), 1451-1457.
- Yaghi, S., Haggiagi, A., Sherzai, A., Marshall, R. S., & Agarwal, S. (2015). Use of recombinant factor VIIa in symptomatic intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis. *Clinics and practice*, 5(2).

Laboratoriumtesten bij antistollingsmiddelen

Er zijn veel verschillende antistollingsmiddelen beschikbaar, zie tabel 1. Ze zijn onder te verdelen in vitamine K-antagonisten, heparines, heparinoïden, pentasacchariden, directe trombineremmers, directe factor Xa-remmers en trombocytenaggregatieremmers. De mogelijkheid om de aanwezigheid van de antistollingsmiddelen aan te tonen en/of hun concentratie te meten, is onder andere afhankelijk van de wijze waarop deze middelen aangrijpen in het stollingsproces. Deze richtlijn beschrijft de situaties waarbij het vaststellen van de concentratie van antistollingsmiddelen geïndiceerd kan zijn en de laboratoriumtesten die daarvoor gebruikt kunnen worden. Het is daarnaast raadzaam te overleggen met het lokale laboratorium omdat elk ziekenhuis zijn eigen mogelijkheden, apparatuur en reagentia ter beschikking heeft. De keuze van apparatuur en reagentia kan een groot effect hebben op de meetbaarheid van het effect van antistollingsmiddelen.

Tabel 1. Antistollingsmiddelen beschikbaar in Nederland in 2015

Soort	Merknaam	Generiek
VKA	Acenocoumarol	Acenocoumarol
VKA	Marcoumar®	Fenprocoumon
UFH	Leo®	Heparine
LMWH	Fragmin®	Dalteparine
LMWH	Fraxiparine®	Nadroparine
LMWH	Fraxodi®	Nadroparine
LMWH	Clexane®	Enoxaparine
LMWH	Innohep®	Tinzaparine
Heparinoïde	Orgaran®	Danaparoïde
Pentasaccharide	Arixtra®	Fondaparinux
DTI	Angiox®	Bivalirudine
DTI	Arganova®	Argatroban
DTI	Pradaxa®	Dabigatran
DXI	Xarelto®	Rivaroxaban
DXI	Eliquis®	Apixaban
DXI	Lixiana®	Edoxaban
Fosfodiesterase remmers	Persantin®	Dipyridamol
COX-1 remmer	Ascal®	Carbasalaatcalcium
COX-1 remmer	Aspirine®	Acetylsalicylzuur
ADP receptor antagonist	Plavix®	Clopidogrel
ADP receptor antagonist	Efient®	Prasugrel
ADP receptor antagonist	Brilique®	Ticagrelor
GP IIB/IIIa remmer	Aggrastat®	Tirofiban
GP IIB/IIIa remmer	Reopro®	Abciximab

Let op:

1. de vergelijkbaarheid van resultaten is het beste als bij monitoring telkens dezelfde test met hetzelfde reagens gebruikt wordt;
2. een vaste tijd tussen toediening van het middel en bloedafname is van belang voor reproduceerbare en daarmee goed interpreteerbare uitslagen;
3. bij een combinatie van antistollingsmiddelen is het van belang te beseffen welke testen beïnvloed worden. De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel;
4. het is belangrijk te beseffen dat antistollingsmiddelen diverse stollingstesten kunnen beïnvloeden. Dit betekent dit dat elk laboratorium dat hemostasetesten uitvoert in het kader van patiëntenzorg, inzicht

moet vergaren over de invloed van de antistollingsmiddelen op deze testen.

Verantwoording

Publicatiedatum : 07-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Metten van de effecten van acenocoumarol en fenprocoumon

Uitgangsvraag

kan het effect van acenocoumarol en fenprocoumon gemeten worden?

Aanbeveling

Meet het effect van acenocoumarol en fenprocoumon met INR, de therapeutische waarde is afhankelijk van de indicatie voor antistolling.

In Nederland wordt een lage therapeutische waarde aangehouden van INR 2,0 tot 3,0 en een hoge therapeutische waarde van 2,5 tot 3,5.

Overwegingen

Wanneer meten, indicatie?

- bij patiënten die acenocoumarol en/of fenprocoumon gebruiken als antistollingsmiddel wordt in verband met het smalle therapeutische gebied en de individuele gevoeligheid regelmatig de INR gecontroleerd; de maximaal vastgestelde controletermijn is zes weken. Bij schommelingen van de INR wordt frequente controle aanbevolen. De streefwaarden en duur van de therapie zijn verschillend voor de verschillende indicaties (zie hiervoor het document: de kunst van het doseren (FNT).
- bij gebruik van interacterende medicatie (voor lijst zie: <https://www.fnt.nl/kwaliteit/cumarine-interacties>);
- bij intercurrente ziekten die gepaard gaan met koorts, diarree, braken, heftige pijn;
- bij bloedingen en recidieftrombose;
- bij wijzigingen van dieet.

de halfwaardetijd van acenocoumarol is 8 tot 11 uur en die van fenprocoumon is 160 uur. De INR weerspiegelt de halfwaardetijd. Dit betekent dat bij de meting altijd rekening moet worden gehouden met de innametijd. Landelijk is het advies om 's avonds rond het avondeten de medicatie in te nemen en het antistollingseffect 's ochtends met een INR te controleren;

- een oplaaddosis is nodig door de verschillende halfwaardetijden van de stollingsfactoren. De eerste therapeutische INR meting is pas zinvol vanaf dag drie van therapie;
- polymorfismen van de genen voor de enzymen P-450 2C9 (CYP2C9) en vitamine K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) beïnvloeden de gevoeligheid van het lichaam voor acenocoumarol en fenprocoumon. Slechts bij bewezen ongevoeligheid voor de vitamine K-antagonisten is het zinvol deze polymorfismen te onderzoeken;
- er bestaat een goede lineariteit tussen INR-metingen in het gebied van één tot zes, daarboven neemt de lineariteit af;
- bij therapie met acenocoumarol en fenprocoumon daalt ook de proteïne S en C activiteit (deze daalt sterker dan het antigeen).

Hoe meten?

Meting van de antistollende werking van acenocoumarol en fenprocoumon verloopt via de protrombinetijd (PT) uitgedrukt in de INR (International Normalized Ratio).

Acenocoumarol en fenprocoumon werken door inhibitie van de vitamine K-afhankelijke gamma-carboxylatie van glutaminezuur van de stollingsfactoren II, VII, IX en X. De PT is gevoelig voor de verminderde activiteit van stollingsfactor II, VII en X.

Om de PT wereldwijd te standaardiseren is een internationaal standaard referentiepreparaat gemaakt van het reagens tromboplastine. Alle overige PT-reagentia zijn hier tegen gekalibreerd, waardoor het mogelijk is om de laboratorium specifieke PT te rapporteren als een INR.

De PT kan uit veneus bloed bepaald worden, maar ook uit capillair bloed middels een vingerprik en point-of-care apparatuur (POCT). De meting van de INR uit veneus bloed en met POCT apparatuur mag maximaal 15% verschillen.

De veneuze meting vindt veelal plaats in klinisch chemische laboratoria of bij trombosediensten.

De POCT kan door de patiënt zelf of door een getraind medewerker van een laboratorium, trombosedienst, verzorgingstehuis of thuiszorginstelling uitgevoerd worden. Apparatuur, informatie en scholing kan verkregen worden bij lokale en regionale laboratoria en trombosediensten.

Onderbouwing

Achtergrond

Acenocoumarol en fenprocoumon zijn vitamine K-antagonisten die oraal ingenomen worden.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Verantwoording

Publicatiedatum : 07-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Metten effect van LMWH , pentasaccharide of heparinoïde

Uitgangsvraag

Hoe kan het effect van LMWH, pentasaccharide of heparinoïden gemeten worden?

Aanbeveling

Monitor een LMWH niet routinematig. Een spiegelbepaling, middels een anti-factor Xa spiegel, kan overwogen worden bij obesitas, kreatinine klaring < 30 ml/min, zwangerschap, neonaten en kinderen.

Overwegingen

Wanneer meten?

- standaard monitoring van de LMWH wordt niet aanbevolen, met de dosering moet echter rekening gehouden worden met het lichaamsgewicht en de nierfunctie;
- de meting moet vier uur na de gift gemeten worden, men meet dan de piekwaarde, de dalwaarde moet direct voor de gift gemeten worden;
- meten van het effect is te overwegen bij:
 1. extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²);
 2. patiënten met nierinsufficiëntie;
 3. trombose tijdens therapie;
 4. reden tot couperen van antistollingstherapie, zoals bij een ernstige bloeding of een noodzaak tot een acute interventie/ chirurgische ingreep;
 5. zwangerschap;
 6. neonaten en kinderen.

Hoe meten?

- het effect van de laagmoleculairgewicht heparines kan worden gemeten middels een antifactor Xa activiteitsmeting;
- de meting wordt gerapporteerd als een anti-Xa spiegel, uitgedrukt in IU/ml;
- door gebruik van verschillende anti-Xa testen op laboratoria komen de uitslagen niet altijd met elkaar overeen, raadpleeg het laboratorium voor interpretatie;
- sommige laboratoria gebruiken voor iedere LMWH een andere getitreerde test;
- de gebruikte streefwaarde kan daardoor verschillen tussen laboratoria, de meeste laboratoria adviseren voor een therapeutisch effect een topspiegel van 1,0 tot 2,0 IU/ml bij eendaagse dosering en een topspiegel van 0,6 tot 1,0 IU/ml bij een tweedaagse dosering. Hogere steefwaarden kunnen gekozen worden naarmate het tromboserisico groter is;
- de antifactor Xa-spiegel wordt beïnvloed door gebruik van een vitamine K-antagonist.
- leverziekte beïnvloedt de antifactor Xa-spiegel, de spiegel wordt hoger en blijft langer hoog. Bij een ernstige levercirrose is de anti-Xa spiegel vals verlaagd. Dit komt door de lage antitrombinespiegel. Meting van de anti-Xa spiegel bij een levercirrose is daardoor niet betrouwbaar. (Lisman, 2013).

Onderbouwing

Achtergrond

De laagmoleculair-gewicht heparines worden subcutaan toegediend. De spuitjes zijn commercieel verkrijgbaar in verschillende dosissen.

Trefwoorden

Dalteparine (Fragmin), nadroparine (Fraxiparine, Fraxodi), enoxaparine (Clexane), tinzaparine (Innohep), danaparoiide (Orgaran), laagmoleculair-gewicht heparinen, LMWH.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Verantwoording

Publicatiedatum : 07-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG et al. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. J Hepatol 2013 Aug;59(2):358-366.

Metten effect van ongefractioneerde heparine

Uitgangsvraag

Hoe kan het effect van ongefractioneerde heparine gemeten worden?

Aanbeveling

Meet het effect van ongefractioneerde heparine met de aPTT.

Overweeg een anti-Xa activiteitsmeting indien de aPTT onbetrouwbaar is

Overwegingen

Wanneer meten?

- therapie met ongefractioneerde heparine moet altijd gemonitord worden. In het begin van de therapie is frequente monitoring a zes uur nodig en zes uur na iedere dosisaanpassing.

De concentratie van ongefractioneerde heparine en de waarde van de aPTT wordt sterk beïnvloed door:

- antitrombine deficiëntie, kan zowel erfelijk zijn als verworven;
- een verhoogde heparine klaring via lever en nier;
- hoog factor VIII gehalte verkort de aPTT;
- aanwezigheid van het lupus anticoagulans (LAC) kan de aPTT verlengen;
- bij fibrinolyse, onder andere bij gebruik van fibrinolytica.

Hoe meten?

- het effect van ongefractioneerde heparine wordt indirect gemeten via de activated partial thromboplastin time (aPTT);
- de aPTT meet stollingsfactoren van de intrinsieke stollingscascade: factoren XII, XI, IX en VIII en van de uiteindelijke gezamenlijke cascade: factoren II, V, X en fibrinogeen);
- ongefractioneerd heparine is een indirecte trombineremmer die aan antitrombine bindt. Het inactieveert vooral trombine en factor Xa, in mindere mate ook XIIa, XIa en IXa;
- de waarde van de aPTT wordt uitgedrukt in seconden;
- laboratoria gebruiken verschillende methoden en reagentia. De aPTT uitslagen tussen laboratoria kunnen daardoor verschillen. Daarom verschillen de therapeutische ranges tussen laboratoria;
- om voor de verschillen in aPTT te corrigeren moet de gebruikte aPTT gekalibreerd worden tegen een protaminesulfaat titratie of een anti-factor Xa assay. De therapeutische streefwaarde voor de protamine sulfaat titratie is 0,2 tot 0,4 U/ml en voor de anti-factor Xa assay 0,3 tot 0,7 units/ml. Dit moet overeenkomen met een aPTT van 1,5 tot 2,5 keer de basiswaarde voor de aPTT;
- bij een continue infusie therapie met heparine wordt een streefwaarde aangehouden van 1,5 tot 2,5 keer de basiswaarde van de aPTT. Overleg met de laboratoriumspecialist of deze streefwaarde overeenkomt met de hierboven genoemde therapeutische streefwaarde voor de protaminesulfaat titratie of de anti-factor Xa assay.

Onderbouwing

Achtergrond

Ongefractioneerde heparine wordt per infuus continu toegediend in een dosis die afhankelijk is van het lichaamsgewicht.

Trefwoorden

Heparine, ongefractioneerd heparine, Heparine Leo

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Verantwoording

Publicatiedatum : 07-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Metten effect van fondaparinux

Uitgangsvraag

Hoe kan het effect van fondaparinux gemeten worden?

Aanbeveling

Monitor fondaparinux niet standaard, controleer alleen bij hoge uitzondering met een anti-factor Xa bepaling.

Overwegingen

Wanneer meten?

Standaard monitoring van fondaparinux is niet nodig.

Metten van het effect is te overwegen bij:

extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²); patiënten met nierinsufficiëntie (overwegen bij GFR 30 - 50 ml/min, in elk geval bij GFR <30ml/min); trombose tijdens therapie; ernstige bloeding of bij een acute interventie of chirurgische ingreep.

De aanbevolen profylactische streefwaarde is 0,2 tot 0,4 mg/L en de aanbevolen therapeutische streefwaarde is 0,5 tot 1,5 mg/L. Deze waarden zijn echter nooit met studies onderbouwd.

Hoe meten?

- het effect van fondaparinux kan gemeten worden met een anti-factor Xa activiteitsmeting;
- laboratoria gebruiken verschillende assays voor de anti-Xa meting, voor de bepaling van een profylactische of therapeutisch concentratie moet een referentiestandaard meegenomen worden in de assay;
- bij langdurig gebruik van fondaparinux moet met vaste perioden de nierfunctie gemeten worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Fondaparinux is een synthetisch pentasaccharide dat structureel lijkt op de laagmoleculair-gewicht heparinen. Fondaparinux wordt subcutaan toegediend en er zijn verschillende toedieningsconcentraties.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Verantwoording

Publicatiedatum : 07-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Metten effect bivalirudine

Uitgangsvraag

Hoe kan het effect van bivalirudine gemeten worden?

Aanbeveling

Meet indien nodig het effect van bivalirudine bij voorkeur met de dTT/ECT/ECA, de streefwaarde is resp. 1,5 tot 4,0 mg/L; 2,3 tot 4,8 mg/L; 1,5 tot 3,2 mg/L. Meet bij PCI met de ACT, de streefwaarde is 300 tot 450 seconden.

Indien deze testen niet beschikbaar zijn in het lokale laboratorium, overweeg een PT met als streefwaarde 1,5 tot 2,5 keer de uitgangswaarde. Het effect van bivalirudine kan gemeten worden vanaf vijf minuten na toediening.

Overwegingen

Wanneer meten?

Metten van het effect van bivalirudine is te overwegen bij:

- extreem overgewicht (BMI >50 kg/m²);
- patiënten met nierinsufficiëntie;
- trombose tijdens therapie;
- vermoeden van overdosering;
- reden tot couperen van antistollingstherapie, zoals bij een ernstige bloeding of een noodzaak tot een acute interventie/ chirurgische ingreep;
- antitrombine deficiëntie;
- (werkgroep hemostase, VHL, 2012; Funk, 2012).

Hoe meten?

Voor het vaststellen van de concentratie bivalirudine in bloed wordt de dTT (diluted thrombin time) aangeraden, gebruikmakend van een bivalirudine kalibrator (Curvers, 2012). Ook de Ecarine Clotting Assay (ECA) en de point of care uitvoerbare Activated Clotting Time (ACT) zijn mogelijk. ACT kan zowel gebruikt worden bij intensieve ontstolling als bij percutane coronaire interventie (PCI) of extracorporele circuits. Ook de PT is gevoelig voor bivalirudine. Het meten van bivalirudine kan vanaf vijf minuten na de gift, er is dan al een lineaire dosis effect met therapeutische concentratie met ACT. De halfwaardetijd is 25 tot 60 minuten. De streefwaarde met dTT is 1,5 tot 4,0 mg/L, met ECT 2,3 tot 4,8 mg/L en met ECA 1,5 tot 3,2 mg/L; op basis van PT 1,5 tot 2,5 keer de uitgangswaarde (Curvers, 2012). De streefwaarde met ACT is 300 tot 450s (NVA, 2014).

Het is belangrijk te beseffen dat dit antistollingsmiddel diverse stollingstesten beïnvloedt. Voor het meten van de concentratie wordt de dTT aanbevolen (Curvers, 2012). Ook PT (protrombine tijd), aPTT (activated partial thromboplastin time), TT (trombine tijd), ECT en ECA (ecarine clotting time respectievelijk assay) geven een stijging bij toename van de dosis.

De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de dTT een goede dosis respons curve en is de test makkelijk uitvoerbaar (Curvers, 2012). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test 24 uur per dag bieden en ook niet alle laboratoria beschikken continu over een bivalirudine kalibrator die nodig is voor een juiste uitslag. Datzelfde geldt voor de ECT en ECA test. De aPTT geeft geen rechte dosis-respons curve en ook PICT (protrombin induced clotting time) wordt niet geschikt geacht (Lind, 2014). De ACT, die gebruikt kan worden als screeningstest, heeft als nadeel een zeer breed referentiewaardegebied.

De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel. Bij gebruik van dTT en ECT/ECA is kalibratie mogelijk.

Onderbouwing

Achtergrond

Bivalirudine (Angiox®) is een directe trombineremmer die intraveneus toegediend wordt.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Verantwoording

Publicatiedatum : 07-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Curvers J, van de Kerkhof D, Stroobants AK, et al. Measuring direct thrombin inhibitors with routine and dedicated coagulation assays: which assay is helpful? Am J Clin Pathol. 2012;138(4):551-8.

Lind SE, Boyle ME, Fisher S, et al. Comparison of the aPTT With Alternative Tests for Monitoring Direct Thrombin Inhibitors in Patient Samples. Am J Clin Pathol. 2014;141:665-74. doi: 10.1309/AJCPGTCEX7K4GXQO. PMID:24713737

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, richtlijn neuraxisblokkade en antistolling, 2014.

VHL werkgroep hemostase, subwerkgroep nieuwe antistollingsmiddelen. Aanbeveling monitoring nieuwe antistollingsmiddelen, Juni 2012.

Metten effect argatroban

Uitgangsvraag

Hoe kan het effect van argatroban gemeten worden?

Aanbeveling

Meet het effect van argatroban met de dTT, de streefwaarde is 0,8 tot 3,5 mg/L, twee uur na de laatste toediening. Indien deze test niet beschikbaar is in het lokale laboratorium, kan een aPTT met als streefwaarde 1,5 tot drie keer de uitgangswaarde gemeten worden. Bij PCI kan ACT gemeten worden, waarbij de streefwaarde 300 tot 450 seconden is.

Overwegingen

Wanneer meten?

Na aanvang van de infusie en bij goede instelling minstens eenmaal per dag bepalen (Farmacotherapeutisch Kompas, 2015).

Hoe meten?

Voor het vaststellen van de concentratie argatroban in bloed wordt de dTT (diluted thrombin time) aangeraden, waarbij gebruik gemaakt wordt van een argatroban calibrator (Curvers, 2012). Ook de Ecarine Clotting Assay (ECA) en de Point of Care uitvoerbare Activated Clotting Time (ACT) zijn mogelijk.

Metten op vaste tijd na de gift wordt aanbevolen, twee uur na infusie (Farmacotherapeutisch compas, 2015). De halfwaardetijd is 25 tot 60 minuten, terwijl steady state wordt bereikt na één tot drie uur. De streefwaarde van dTT is 0,8 tot 3,5 mg/L, deze is gebaseerd op een aPTT van 1,5 tot drie keer de uitgangswaarde (Curvers, 2012). De streefwaarde van aPTT is 1,5 tot drie keer de uitgangswaarde, maar niet hoger dan 100 seconden (Farmacotherapeutisch Kompas, 2015). Bij percutane coronaire interventie is de streefwaarde van ACT 300 tot 450 s.

Voor het meten van de concentratie wordt de dTT aanbevolen (Curvers, 2012). Ook PT, aPTT, ACT, TT (trombine tijd), ECT en ECA (ecarine clotting time resp. assay) geven een stijging bij toename van de dosis. Een vaste tijd tussen infusie van het middel en bloedafname is van belang voor reproduceerbare en daarmee goed interpreteerbare uitslagen.

De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de dTT een goede dosis respons curve en is de test makkelijk uitvoerbaar (Curvers, 2012). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test 24 uur per dag bieden en ook niet alle laboratoria beschikken continu over een argatroban kalibrator die nodig is voor een juiste uitslag. Datzelfde geldt voor de ECT en ECA test. De aPTT geeft geen rechte dosis-respons curve en ook PICT wordt niet geschikt geacht (Lind, 2014). De ACT welke gebruikt kan worden als screeningstest heeft als nadeel een zeer breed referentiewaardegebied.

De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel. Bij gebruik van dTT en ECT/ECA is kalibratie mogelijk.

Onderbouwing

Achtergrond

Argatroban (Arganova®) is een directe trombineremmer die intraveneus toegediend wordt.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Verantwoording

Publicatiedatum : 07-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Curvers J, van de Kerkhof D, Stroobants AK, et al. Measuring direct thrombin inhibitors with routine and dedicated coagulation assays: which assay is helpful? Am J Clin Pathol. 2012;138(4):551-8.

VHL werkgroep hemostase, subwerkgroep nieuwe antistollingsmiddelen. Juni 2012.

Lind SE, Boyle ME, Fisher S, et al. Comparison of the aPTT With Alternative Tests for Monitoring Direct Thrombin Inhibitors in Patient Samples. Am J Clin Pathol. 2014;141(5):665-74. doi: 10.1309/AJCPGTCEX7K4GXQO. PMID:24713737

Farmacotherapeutisch compas, Zorginstituut Nederland, april 2015.

Wanneer meten van DOAC-spiegels

Uitgangsvraag

In welke klinische situaties en bij welke patiëntengroepen is spiegelbepaling van DOAC's zinvol?

In deze module wordt onderscheid gemaakt tussen de volgende twee situaties:

- Starten van behandeling met een DOAC in subgroepen
- Acute setting

Aanbeveling

Aanbeveling-1 Starten van behandeling met een DOAC in subgroepen

Algemene volwassen populatie (alle subgroepen behalve extremen van BMI en verminderde nierfunctie)

Meet geen DOAC-spiegels na starten van een behandeling met een DOAC.

Hoge BMI (30-50 kg/m²) & lage BMI (< 18 kg/m²) (alle DOACs) bij volwassenen

Meet geen DOAC-spiegels bij personen met een BMI (30-50 kg/m²) of BMI (<18 kg/m²) vanwege het ontbreken van toegevoegde waarde uit de literatuur.

Extreem hoge BMI (> 50 kg/m²) (alle DOAC's) bij volwassenen

Overweeg het meten van DOAC-spiegels bij een BMI > 50 kg/m².

Renale dysfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) bij volwassenen

Meet niet routinematig de DOAC-spiegels bij patiënten met renale dysfunctie.

DOAC-meting

Als DOAC-spiegels gemeten worden, ga dan uit van een dalspiegel voorafgaand aan volgende inname en pas tenminste drie dagen na het starten van behandeling (bij voorkeur binnen een maand na start).

Aanbeveling-2 Acute setting

Zie module Classificatiesystemen - Richtlijn - Richtlijnen database voor de classificatie van spoedoperaties.

Spoedoperatie categorie 1, 2 & 3

Overweeg een DOAC-spiegel te meten als het resultaat van de meting het (vervolg)beleid zal beïnvloeden, zoals bijvoorbeeld de inzet van een antidotum. Vermijd het meten van DOAC-spiegels na couperen, omdat dit niet zinvol is en in sommige gevallen niet meer mogelijk (na andexanet) is.

Spoedoperaties categorie 4 (blauw)

Zie module Periprocedureel beleid DOAC's.

Adviezen voor vervolgtraject op basis van DOAC spiegel, mede in overleg met patiënt:

Ernstige bloeding tijdens DOAC bij alle patiënten

Overweeg in deze situatie een DOAC-spiegel te meten, zoals voorafgaande aan het toedienen van een antidotum. Houd er rekening mee dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid van het verlagen van de dosis bij een verhoogde DOAC-spiegel, of vervanging van een DOAC door een andere vorm van antistolling op basis hiervan. Heroverweeg bij ernstige bloedingen de indicatie voor antistollingstherapie.

Niet-majeure bloeding bij patiënten met matige tot ernstige renale dysfunctie ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) die behandeld worden met een standaarddosis apixaban of rivaroxaban of een op basis van nierfunctie gereduceerde dosis edoxaban of dabigatran

Overweeg in deze situatie een DOAC-spiegel te meten. Houd er rekening mee dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid van het verlagen van de dosis bij een verhoogde DOAC-spiegel, of vervanging van een DOAC door een andere vorm van antistolling op basis hiervan. Heroverweeg bij significante bloedingen de indicatie voor antistollingstherapie.

Methode van screening

Zie module over Hoe meten van DOAC-spiegels.

Overwegingen

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Vanwege het ontbreken van studies naar de effectiviteit en veiligheid van een doseringsaanpassing op basis van DOAC-levels is een literatuuranalyse gedaan naar de causale relatie tussen een tweetal risicofactoren en DOAC-spiegels. Extremen van gewicht en gestoorde nierfunctie waren de twee risicofactoren die bekeken zijn. Uit de literatuuranalyse over effect van (extreem) hoge BMI is er mogelijk geen verschil in DOAC-spiegels van zowel apixaban (Al-Aieshy, 2024a) als edoxaban (Boriani, 2019) gevonden tussen patiënten met een hoge BMI ($> 30 \text{ kg/m}^2$) en normaal gewicht. Het bewijs voor apixaban bij patiënten met renale dysfunctie was onzeker. Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat bij matige renale dysfunctie ($eGFR 30\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) de DOAC-spiegels bij dezelfde standaarddosis van 2 dd 5 mg hoger zijn dan bij normale nierfunctie. In een zeer kleine groep patiënten met ernstig gestoorde nierfunctie ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lijkt 50% dosisreductie (2 dd 2,5 mg apixaban) te leiden tot vergelijkbare DOAC-spiegels als in patiënten met normale nierfunctie en standaarddosis apixaban (2 dd 5 mg).

Een van de studies over het effect van apixaban bij gestoorde nierfunctie (Aristotle trial, Hohnloser, 2012) liet zien dat het risico van zowel bloedingen (1,5%, 2,5% en 3,2% per jaar) als het risico op stroke/systemische arteriële embolie (1,0%, 1,2% en 2,1% per jaar) toenam met afnemende nierfunctie in apixaban behandelde patiënten met een Cockcroft-Gault klaring > 80 , $> 50\text{--}80$ en $\leq 50 \text{ mL/min}$, respectievelijk. Bij deze conclusie wordt echter niet vermeld dat van de patiënten met een $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ enerzijds een aanmerkelijk hoger percentage een CHADS₂ score ≥ 3 hadden en anderzijds ook vaker plaatjesaggregatieremmers gebruikten waardoor het verhoogde risico op zowel bloedingen als trombotische events bij slechtere nierfunctie goed verklaard zou kunnen worden. Verder bleek het voordeel van apixaban ten opzichte van vitamine K antagonist (VKA) juist het grootste in patiënten met een $eGFR \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ voor mortaliteit, stroke/systemische arteriële embolie en majeure bloeding.

In een post-hoc analyse van de ROCKET-AF studie hadden patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatineklaring (CrCl) $30\text{--}49 \text{ ml/min}$) een hoger risico op beroerte, systemische embolie en bloeding dan

patiënten met een normale nierfunctie, ongeacht de studiemedicatie (Fox, 2011). Het verschil in primaire uitkomstmaat - herseninfarct of systemische arteriële embolie – was gelijk in de groep patiënten met een matige nierfunctiestoornis en die met een creatinineklaring boven de 50 ml/min. De patiënten met een matige nierfunctiestoornis hadden een hoger percentage ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen dan patiënten met een creatinineklaring (CrCl) ≥ 50 ml/min, ongeacht de behandeling. Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis kwamen gastro-intestinale (GI) bloedingen vaker voor bij rivaroxaban dan bij warfarine (4,1% versus 2,6%; $P=0,02$), terwijl bloedingen in vitale organen en fatale bloedingen minder vaak voorkwamen bij rivaroxaban dan bij warfarine. Dezelfde trend is ook te zien bij dabigatran in een post-hoc analyse van de RE-LY studie; nierfunctiestoornissen (CrCl) waren ook hier de belangrijkste determinant van plasma dabigatran concentraties (Reilly, 2014). Patiënten met een matige nierfunctiestoornis (CrCl 30-50 ml/min) hadden een 2.29-keer hogere dabigatran dalspiegel dan patiënten met een normale nierfunctie (CrCl >80 ml/min), en bij milde nierfunctiestoornissen (CrCl 50-80 ml/min) waren deze 47% hoger.

Gepoolde apixaban farmacokinetische data van fase 3 studies, waaronder de Aristotle trial en fase 1, 2 klinische studies, suggereren ook een hogere AUC (area under the curve) bij de standaarddosering van 2 dd 5 mg bij een groot deel van de patiënten met matig tot ernstig renale dysfunctie (Stanifer, 2020).

Informatie over farmacokinetiek van verschillende DOAC's zijn in tabel 6 weergegeven. Uit de tabel is te herleiden dat de DOAC's zich verschillend verdelen over het lichaam en ook verschillend geëlimineerd worden. Voor de subgroep overgewicht/obesitas is een DOAC met een klein verdelingsvolume gunstig, bijvoorbeeld apixaban. Voor de subgroep gestoorde nierfunctie is een lage eliminatie via urine gunstig, bijvoorbeeld apixaban of rivaroxaban.

Samenvattend lijken er dus voldoende data dat DOAC-spiegels in het algemeen hoger zijn in patiënten met gestoorde nierfunctie. Er zijn beperkte data over de balans tussen bloeding en trombose op basis van de DOAC-spiegels in deze patiëntengroep, en er kan dus geen op data gebaseerde aanbeveling gedaan worden over dosisaanpassing op geleide van DOAC-spiegels.

Tabel 6. Overzicht van farmacokinetiek van DOAC's beschikbaar uit registratiestudies

DOAC	Plasma eiwit binding	Verdelingsvolume	Eliminatie	Opmerkingen
Apixaban	~ 87%	21 L	~ 27% totale klaring via urine	-
Edoxaban	~ 55%	107 L	~ 35% onveranderd uitgescheiden met urine	Relatief hydrofiel in tegenspraak met groot verdelingsvolume; Geen gegevens bij een lichaamsgewicht > 120 kg
Rivaroxaban	~ 92-95%	50 L	~ 66% via urine uitgescheiden, waarvan 36% onveranderd	-
Dabigatran	~ 35%	50-70 L	~ 80% onveranderd uitgescheiden met urine	Bij een lichaamsgewicht van > 110 kg: Dal spiegel ca 20% lager t.o.v. gewicht 50-100 kg

DOAC: directe orale anticoagulantia

Tot slot blijkt uit registratiestudies voor DOAC's dat er een relatie is tussen de DOAC-spiegel en het aantal complicaties. Naar mate het DOAC-spiegel (dalconcentratie) stijgt, neemt de kans op een majeure bloeding toe. Dit geldt voor alle DOAC's (apixaban, edoxaban, rivaroxaban en dabigatran).

DOAC-spiegels kunnen worden bepaald om een besluit te nemen ten aanzien van de inzet van een antidotum bij een spoedingreep waar geen uitstel mogelijk is of bij een (ernstige) bloeding. In de praktijk worden hiervoor diverse drempelwaarden gehanteerd, waarboven een antidotum toegediend moet worden, zoals >30 ng/ml of >50 ng/ml (Levy, 2016 en Douxfils, 2018). Op basis van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk om een aanbeveling op te stellen over de te gebruiken drempelwaarde. Het meten van DOAC-spiegels na couperen is niet zinvol en in sommige gevallen niet meer mogelijk (na andexanet) en dient vermeden te worden.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege ernstige:

- Imprecisie: vanwege het niet bereiken van de optimale steekproefgrootte of het kruizen van een of meerdere grenzen van klinische besluitvorming. of
- Indirectheid: indirectheid van het bewijs, door verschillen in dosering van DOAC.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en hun naasten/verzorgers)

Aangezien de uitkomsten majeure bloedingen, trombo-embolische events en mortaliteit een zeer grote impact zullen hebben op zowel hun overleving als hun kwaliteit van leven zullen patiënten en hun naasten/verzorgers grote waarde hechten aan adequate dosering van DOAC's aangepast aan de individuele situatie van de desbetreffende patiënt. Aangezien de bepaling van de DOAC-spiegel alleen een venapunctie betreft, die bij routinecontroles sowieso meestal al verricht zal worden, zal de belasting daarvan minimaal zijn en zullen patiënten daar geen belangrijke bezwaren tegen hebben. Zoals bij alle laboratoriumonderzoeken zullen patiënten verwachten van bepaling van DOAC-spiegel voordeel te hebben als aannemelijk is dat deze bepaling hun uitkomst gunstig zal beïnvloeden.

Kostenaspecten

Het meten van DOAC-spiegels kost relatief weinig geld (~50 euro) en kan bij een afwijkende spiegel mogelijk in een aantal patiënten een bloeding en/of trombose voorkomen. Het voordeel van het bepalen van een spiegel weegt waarschijnlijk financieel gezien op tegen de nadelen.

Naast de kosten van het meten van DOAC-spiegels zijn de kosten van een antidotum ook goed om te benoemen. Er zijn verschillende opties beschikbaar die afhankelijk zijn van welke DOAC gebruikt wordt. Een antidotum kan tussen 5.000 euro en 30.000 euro kosten. Kosten kunnen mogelijk beperkt worden door het meten van een DOAC-spiegel. Het resultaat kan namelijk bepalen of een antidotum nodig is.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De meting van DOAC-spiegels tijdens chronische behandeling met een DOAC zou bij een streng geselecteerde groep patiënten mogelijk kunnen leiden tot een toename van gezondheidsgelijkheid, indien dit de kans op majeure bloedingen of trombo-embolische events in een deel van deze patiënten zou kunnen verminderen. In acute setting van bloeding of trombo-embolisch event tijdens behandeling met een DOAC zou bepaling van DOAC-spiegel mogelijk tot toename van gezondheidsgelijkheid kunnen leiden als daarmee de kans op toekomstige events verminderd zou worden. Als laatste zou bepaling van DOAC-spiegel in de setting van een spoedoperatie tijdens behandeling met een DOAC een gunstig effect kunnen hebben op de uitkomst door optimalisatie van timing van de operatie en eventueel aanvullende maatregelen perioperatief om de effecten van de DOAC zo goed mogelijk te antagoneren.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokken patiënten. Het afnemen van bloed voor het bepalen van een geneesmiddelspiegel is voor een redelijke groep geneesmiddelen klinische praktijk en wordt bij afname van periodieke dalspiegels niet als erg belastend ervaren. Hiernaar is specifiek bij gebruikers van DOAC's (die waren overgestapt van een VKA naar een DOAC) onderzoek gedaan en daaruit bleek dat de meeste DOAC-gebruikers geen bezwaar hebben tegen een bloedafname om een DOAC-spiegel te bepalen (Toorop, 2020). De risico's van een bloedafname zijn laag, dus er zijn geen ethische bewaren tegen het afnemen van DOAC-spiegels.

Duurzaamheid

Bij de interventie en de controle spelen de duurzaamheidsaspecten geen rol.

Haalbaarheid

De interventie lijkt haalbaar. De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk. DOAC-activiteitsmetingen zijn in veel ziekenhuislaboratoria mogelijk of er zijn regionale afspraken. Mogelijke kunnen de transporttijden bij regionale afspraken te lang zijn voor een acute situatie. Ook antidota zijn beschikbaar in een deel van de ziekenhuizen. In een acute setting is het te overwegen om, als alternatief voor DOAC-spiegel, de APTT en PT of trombine tijd (afhankelijk van de lokaal gebruikte gevoeligheden van reagentia voor DOAC's) te bepalen vanwege de haalbaarheid qua tijd.

Er loopt vanuit de NVKC/VHL een onderzoek ter vereenvoudiging van DOAC-monitoring van de factor Xa-remmers. Dit zal snelle DOAC-metingen nog toegankelijker kunnen maken.

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat de meeste subgroepen/risicofactoren ook leiden tot andere DOAC-spiegels. Daartoe is het algemene advies voor de meeste subgroepen/risicofactoren om deze niet te meten bij start van behandeling.

Vanwege het verdelingsvolume van sommige DOAC's kan worden overwogen om spiegels te meten om mogelijk de dosering aan te passen bij patiënten met een extreem hoge BMI. Het gaat hierbij om de DOAC's met een erg hoog verdelingsvolume zoals edoxaban en in wat mindere mate rivaroxaban en dabigatran. Apixaban heeft ook een fors verdelingsvolume, maar wel het laagste van de momenteel beschikbare DOAC's.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen), Sterke aanbeveling tegen (Niet doen), Sterke aanbeveling tegen (Niet doen), Zwakke aanbeveling voor, Zwakke aanbeveling voor.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Vanwege de kosten van een antidotum die door een DOAC-spiegelmeting beperkt kunnen worden, de haalbaarheid van een meting en de associatie tussen DOAC-spiegels en majeure bloedingen is het advies om DOAC-spiegels te meten bij een semi-acute ingreep. Vanwege de haalbaarheid qua tijd is het te overwegen om APTT en PT of trombinetijd (afhankelijk van de lokaal gebruikte gevoeligheden van reagentia voor DOACs) te bepalen bij een acute ingreep met als doel een antidotum wel of niet in te zetten. Het kan ook zinvol zijn een DOAC-spiegel te meten bij een ernstige bloeding tijdens DOAC-gebruik, omdat dit de oorzaak van de complicatie kan verklaren en daarmee vervolgbeleid beter ingezet kan worden. De interpretatie van het resultaat hangt af van een aantal factoren die bij een patiënt uitgevraagd moeten worden. Tot slot kan worden overwogen de DOAC-spiegels te meten bij patiënten met een matig tot ernstige renale dysfunctie die bij gebruik een niet-levensbedreigende bloeding krijgen om vervolgbeleid te kunnen bepalen. Naarmate de DOAC-spiegel (dalconcentratie) stijgt neemt bij alle DOAC's (apixaban, edoxaban, rivaroxaban en dabigatran) de kans op een majeure bloeding toe.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor (Doen).

Onderbouwing

Achtergrond

For the treatment and prophylaxis of venous thrombosis, DOACs have replaced vitamin K antagonists in most patients, partly due to their ease of use. DOACs are therefore used by very large numbers of patients for short or chronic periods. In practice, it is recommended to adjust the dose of the various DOACs based on factors such as renal function, age, risk of bleeding complications or co-medication that interact, such as P-glycoprotein inhibitors. Due to increasing comorbidities, care becomes more complex in individual patients if several of these factors are present at the same time.

It is still unclear whether it is advantageous to dose based on plasma levels in (some) cases to reduce underdosing with an increased risk of (recurrent) thrombosis on the one hand and overdosing with an increased risk of bleeding on the other. Furthermore, it is still unclear what the added value of determining the level of DOACs could be in patients with complications of DOAC treatment in the form of (recurrent) thrombosis or serious bleeding.

It is therefore still a question in which clinical setting DOAC level determination is of added value for the treatment of an individual patient.

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings

Population: Patients with an indication for a DOAC with levels of DOAC measured
Exposure: Extremes of BMI
Comparator: Normal BMI

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
	Based on data from 2 studies	Two studies reported DOAC levels per BMI category. However, one study did not adjust for confounding (Boriani, 2019). Furthermore, Al-Aieshy (2024a)	Low Due to serious imprecision ^a .	The levels of apixaban may be similar in patients with a BMI > 30 kg/m ² when compared with normal BMI in patients with an indication for a DOAC. (Al-Aieshy, 2024a)

DOAC levels (trough concentration)		gave apixaban and Boriani (2019) gave edoxaban. Therefore, the results could not be pooled.	Very low Due to serious risk of bias, due to imprecision ^b .	The evidence is very uncertain about the effect of extremes of BMI on DOAC levels in patients taking edoxaban when compared with normal weight in patients with an indication for a DOAC. (Boriani, 2019)
All-cause mortality	Based on data from one study	Hazard ratio: See results table	Low Due to serious imprecision ^c .	The risk of all-cause mortality may be lower in patients with a BMI > 25 kg/m ² when compared with normal BMI in patients with an indication for a DOAC. (Boriani, 2019)
Major bleeding	Based on data from one study	Hazard ratio: See results table	Low Due to serious imprecision ^c .	The risk of major bleeding may be increasing with increasing BMI when compared with normal BMI in patients with an indication for a DOAC. (Boriani, 2019)
Stroke/SEE	Based on data from one study	Hazard ratio: See results table	Low Due to serious imprecision ^c .	The risk of stroke/SEE may be decreasing with increasing BMI when compared with normal BMI in patients with an indication for a DOAC. (Boriani, 2019)

^a Due to small number of patients^b Due to no adjustment for confounding & due to small number of patients^c Due to confidence intervals crossing a boundary of minimal important difference

Population: Patients with an indication for a DOAC with levels of DOAC measured

Exposure: Renal dysfunction

Comparator: Normal renal function

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
DOAC levels (trough concentration)	Based on data from one study	One study on apixaban reported DOAC levels per renal function category.	Very low Due to serious imprecision and indirectness ^a .	Levels of apixaban may be higher in patients with moderate renal failure when compared with patients with normal renal function, but the evidence is very uncertain. (Al-Aieshy, 2024b)
All-cause mortality, bleeding events (major and minor) or VTE.	No data available on these outcomes	-	-	No data available to draw a conclusion.

^a Due to small numbers and due to dose difference between groups with renal impairment.

Protocols – acute setting

Ten protocols were evaluated from ten hospitals, of which five were academic hospitals. The protocols described the following settings:

- Emergency surgery with a distinction between within two hours or between two to 12 hours.

Most hospitals advise to measure DOAC-levels and APTT and PT for both emergency surgery within two hours or between two and twelve hours. Although not specifically stated in some protocols, these measurements were used to determine if an antidote is needed prior to the surgery or to plan when best to perform the surgery.

- Complication due to DOAC, meaning a bleeding complication or thromboembolism.

In case of a complication during treatment with DOAC, DOAC levels or APTT and PT were advised to be measured. Most likely the results are used to change the dose of the treatment, to switch treatment to a different anticoagulant or to aid in treatment adherence.

Samenvatting literatuur

Description of studies – chronic setting

A total of three studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
<i>Individual studies</i>						
<i>Body weight</i>						
Al-Aieshy, 2024a (cohort study)	N at baseline Exposure: 40 (22 peak) Control: 40 (22 peak) Age (mean, min-max) Exposure: 58 (32-81) Control: 58 (28-79) Sex 73% male BMI (mean, min-max) Exposure: 39.4 (31.7	DOAC: apixaban Exposure: BMI > 30 kg/m ² Mean 39.4 (min 31.7 to max 51.5) Control: BMI 18.5 to 24.9 kg/m ² Mean 23.4 (min 18.7 to max 26.1)	No follow-up (only DOAC levels; one blood measurement)	DOAC levels (trough and peak concentration) Median (min-max)	Assay used: gold standard LC-MS/MS method Matched analysis for age, sex and eGFR.	Low (DOAC levels)

Boriani, 2019 (RCT)	N at baseline Exposure: 1. 177 2. 7903 3. 5209 4. 2099 5. 1149 Control: 4491 Age (median, 25-75 percentile) Exposure: 1. 75 (68-82) 2. 73 (67-79) 3. 71 (65-78) 4. 68 (61-75) 5. 64 (58-70) Control: 75 (70-81) Sex Exposure: 1. 42% male 2. 66% male 3. 63% male 4. 55% male 5. 52% male Control: 60% male	DOAC: edoxaban Exposure: 1. 18 kg/ m² < BMI 2. 25 kg/m² ≤ BMI < 30 3. 30 kg/ m² ≤ BMI < 35 4. BMI ≥ 35 Control: 18.5 kg/ m² ≤ BMI < 25 kg/ m² <i>Range not reported</i>	2.8 years	DOAC levels (Trough) Stroke/SEE Mortality Major bleeding	Assay used: gold standard LC–MS/MS method	HIGH (DOAC levels) LOW (mortality; bleeding events (major); Stroke/SEE)
<i>Renal function</i>						

Al-Aieshy, 2024b (cohort study)	N at baseline Exposure: 1. 6 2. 40 Control: 39 Age (mean, SD) Eposure: 1. 74 (11) 2. 80 (9) Control: 85 (13) Sex Exposure 1. 83% male 2. 60% male Control: 62% male	DOAC: apixaban Exposure: 1. severe renal impairment (15-29 mL/min/1.73 m ²) 2. moderate renal impairment (30-59 mL/min/1.73 m ²) Control: normal renal function (>80 mL/min/1.73 m ²)	No follow-up (only DOAC levels; one blood measurement)	DOAC levels (trough concentration) Median (min-max) Mean (SD)	Assay used: gold standard LC–MS/MS method Matched analysis on sex. Severe renal impairment received 2.5 mg apixaban versus 5 mg in the other groups.	Low (DOAC levels)

BMI: body mass index, DOAC: direct oral anticoagulant
*For further details, see risk of bias table in the appendix

Results

1. Extremes of body weight

Two studies reported data on DOAC levels by extremes of bodyweight. Al-Aieshy (2024a) researched the effect of apixaban levels by BMI. Boriani (2019) included patients from a trial receiving edoxaban. As different DOACs were used, the results were separately reported in table 3 and 4.

In the study of Al-Aieshy (2024a), patients were matched on age, sex, and eGFR. As the median concentration was reported, no difference in concentration in groups was calculated. The concentration of apixaban was similar in participants with a higher BMI compared with participants with a normal weight (table 3). However, the range of concentrations was larger among participants with a higher BMI than among those with a lower BMI.

Table 3. Results from Al-Aieshy, 2024a

DOAC	Exposure	N ^a	Trough concentration (median (range), ng/ml)	Time after last dose (h, mean (range))	N	Peak concentration (median, ng/ml)	Time after last dose (h, mean (range))
Apixaban	BMI > 30 kg/m ²	40	58.7 (10.7 to 200.7)	12.6 h (range 9.8 to 16.3)	22	124.5 (range 82.0 to 277.5)	3.1 h (range 2.4 to 4.0)
	BMI 18.5 to 24.9 kg/m ²	40	52.0 (31.0 to 150.9)	12.4 h (range 9.4 to 14.8)	22	113.5 (range 75.5 to 334.6)	3.2 h (range 2.1 to 3.8)

BMI: body mass index, DOAC: direct oral anticoagulant

^aMatched on age, sex and eGFR

Boriani (2019) reported data on DOAC levels, as well as on risk of mortality, major bleeding and stroke/SEE. Boriani (2019) did not match patients on relevant covariates for the analysis of DOAC levels. Consequently, the results on the levels are difficult to interpret.

The association between BMI categories and the risk of mortality, major bleeding or stroke/SEE was adjusted for relevant covariates. The risk of mortality was of the same magnitude across the different BMI categories. The risk of major bleeding potentially increased with increasing BMI, while the risk of a stroke/SEE decreased.

Table 4. Results from Boriani, 2019

DOAC	Exposure	N	Trough concentration ^a (median (25 to 75 percentile), ng/ml)	N	HR** (Mortality (95%CI))	HR** (Major bleeding (95%CI))	HR** (Stroke/SEE (95%CI))
Edoxaban	18 kg/ m ² < BMI	25	27.0 (23.4 to 61.1)	177	-	-	-
	18.5 kg/m ² ≤ BMI < 25 kg/m ²	369	25.3 (14.0 to 42.4)	4491	Ref	ref	Ref
	25 kg/m ² ≤ BMI < 30 kg/m ²	268	29.9 (14.7 to 48.1)	7903	0.79 (0.71 to 0.87)	1.03 (0.88 to 1.20)	0.91 (0.78 to 1.07)
	30 kg/m ² ≤ BMI < 35 kg/m ²	119	28.4 (14.4 to 44.6)	5209	0.77 (0.68 to 0.88)	1.12 (0.94 to 1.34)	0.82 (0.68 to 1.00)
	BMI ≥ 35 kg/m ² *	39	27.5 (18.0 to 50.2)	2099	0.75 (0.63 to 0.90)	1.18 (0.94 to 1.48)	0.68 (0.52 to 0.89)
	BMI ≥ 40 kg/m ²			1149	0.78 (0.62 to 0.98)	1.28 (0.96 to 1.70)	0.54 (0.35 to 0.83)

BMI: body mass index, DOAC: direct oral anticoagulant, HR: hazard ratio, SEE: systemic embolic event

^a Includes patients with edoxaban dose reduction at randomization who fulfilled criteria for dose reduction. These results were not adjusted for

covariates.

* In case of HR analysis, BMI between 35 and 40kg/m2 .

** The model is adjusted for treatment group, CHADS2 score at screening, verapamil or quinidine use at screening, paroxysmal vs. non-paroxysmal AF, sex, region, age, previous use of vitamin K antagonist for ≥ 60 days, baseline use of aspirin, thienopyridine agents, amiodarone, digoxin or digitalis preparations, smoking status, history of hypertension, stroke or TIA, CHF, diabetes, and creatinine at baseline.

2. Renal dysfunction

One study reported data on DOAC levels by renal function. Al-Aieshy (2024b) researched the effect of apixaban levels by renal function (table 5). Patients were matched on sex. As the median concentration was reported, no difference in concentration in groups was calculated. The concentration of apixaban was much higher in participants with moderately impaired renal function (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²) than in patients with normal renal function at the same dose. In patients with severe renal impairment (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²), concentration of apixaban at half of normal dose was slightly higher than apixaban levels in patient with normal renal function.

Table 5. Results from Al-Aieshy, 2024b

DOAC	Dose	Exposure	N	Trough concentration (median (IQR), ng/ml)	Time after last dose (h, mean (range))
Apixaban	5 mg	Normal renal function (>80 mL/min/1.73 m ²)	39	59.8 (44.9 to 81.9)	12.2 (11.8 to 14.3)
	5 mg	Moderate renal impairment (30-59 mL/min/1.73 m ²)	40	128.9 (84.0 to 161.1)	12.1 (10.7 to 15.0)
	2.5 mg	Severe renal impairment (15-29 mL/min/1.73 m ²)	6	81.7 (62.3 to 100.3)	12.0 (11.3 to 12.3)

DOAC: direct oral anticoagulant

No results were available for the outcomes all-cause mortality, bleeding events (major and minor) or VTE.

Zoeken en selecteren

To answer this clinical question, a trial into dose adjustment for DOAC treatment based on DOAC levels would be needed to assess whether such dose adjustments mitigate the risk of bleeding or VTE. Preferably, DOAC levels should be measured in patients with renal impairment, obesity, etc. However, such research has not been done. Therefore, we performed a systematic review of the literature to answer the following question: What is the association between DOAC levels in patients with risk factors as extremes of weight or renal dysfunction and the risk of thromboembolism, bleeding, and all-cause mortality in patients with an indication for a DOAC?

Table 1. PICO

Patients	Adult patients with an indication for a DOAC with levels of DOAC measured
Intervention	1. Extremes of weight or BMI 2. Renal dysfunction (eGFR < 30)
Control	Normal weight or BMI and normal renal function (eGFR ≥ 30)
Outcomes	DOAC levels; all-cause mortality; bleeding events (major and minor); thromboembolic events
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and observational studies [Minimal follow-up: 3 months for all-cause mortality; bleeding events (major and minor); VTE] Results need to be adjusted for confounding*

** Adjustment for confounding is needed because of the domain of this research question being etiology. The causal link between the exposure and the outcomes needed to be assessed to be able to advise a dose adjustment in DOAC treatment*

The results will be separately reported by type of DOAC.

To answer the question on what could be done in acute settings, protocols from hospitals in the Netherlands were gathered.

Relevant outcome measures

The guideline panel considered mortality, bleeding events and thromboembolism as critical outcome measures for decision making; and DOAC levels as an important outcome measure for decision making.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 2010 to November 14th 2024 for systematic reviews and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from four primary search concepts: (1) DOAC; (2) drug level; (3) extreme body weight; (4) kidney failure. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 2689 records were imported for title/abstract screening. Initially, 173 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 170 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and three studies were included.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid : 01-05-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Al-Aieshy F, Skeppholm M, Fyrestam J, Johansson F, Pohanka A, Malmström RE. Apixaban plasma concentrations in patients with obesity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024a Sep;80(9):1343-1354. doi: 10.1007/s00228-024-03696-4. Epub 2024 Jun 1. PMID: 38822847; PMCID: PMC11303434.
- Al-Aieshy F, Skeppholm M, Fyrestam J, Johansson F, Pohanka A, Malmström RE. Apixaban trough concentrations in atrial fibrillation patients with reduced renal function. *Biomed Pharmacother.* 2024b Nov;180:117613. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117613. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39467471.
- Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, Shi M, Lanz HJ, Rutman H, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E, Giugliano RP. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J.* 2019 May 14;40(19):1541-1550. doi: 10.1093/eurheartj/ehy861. PMID: 30624719.
- Douxflis J, Ageno W, Samama CM, Lessire S, Ten Cate H, Verhamme P, Dogné JM, Mullier F. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost.* 2018 Feb;16(2):209-219. doi: 10.1111/jth.13912. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29193737.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011 Oct;32(19):2387-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342. Epub 2011 Aug 28. PMID: 21873708.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanas F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(22):2821-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274. Epub 2012 Aug 29. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Jun 7;41(22):2069. doi: 10.1093/eurheartj/ehz749. PMID: 22933567.
- Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI; Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016 Mar;14(3):623-7. doi: 10.1111/jth.13227. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26911798.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 4;63(4):321-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.104. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24076487.
- Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, Byon W, Hijazi Z, Lopes RD, Alexander JH, Wallentin L, Granger CB. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2020 Apr 28;141(17):1384-1392. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32160801.
- Toorop MMA, van Rein N, Nierman MC, Vermaas HW, Huisman MV, van der Meer FJM, Cannegieter SC, Lijfering WM. Switching from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants: Treatment satisfaction and patient concerns. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1390-1397. doi: 10.1111/jth.14793. Epub 2020 May 6. PMID: 32170987; PMCID: PMC7318134.

Hoe meten van DOAC-spiegels

Uitgangsvraag

Hoe dient de spiegel van DOAC's (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) bepaald te worden?

Aanbeveling

Meet indien nodig* de spiegel van DOAC's met de daarvoor geschikte assay (zie onderstaand overzicht per DOAC). De piekwaarde wordt op een vast moment na toediening bepaald, dit kan zijn binnen twee tot vier uur na toediening.

DOAC	Assay voor spiegelbepaling	Screeningsdoeleinden
Dabigatran	dTT, anti-IIa assay, ECT of ECA	TT of anders aPTT** (indien TT niet beschikbaar)
Rivaroxaban	anti-Xa assay, gekalibreerd met rivaroxaban	PT**
Apixaban	anti-Xa assay, gekalibreerd met apixaban	Geen goede beschikbaar (dRVVT is een optie)
Edoxaban	anti-Xa assay, gekalibreerd met edoxaban	aPTT**, PT**

Zie de overwegingen voor de verwachte concentraties per piek of dal.

*Zie module Wanneer meten van DOAC-spiegels voor aanbevelingen ten aanzien van situaties waarin een DOAC-spiegel gemeten kan worden

** Betrouwbaarheid van aPTT en PT is afhankelijk van de methode die gebruikt wordt: raadpleeg lokaal klinisch chemicus

Overwegingen

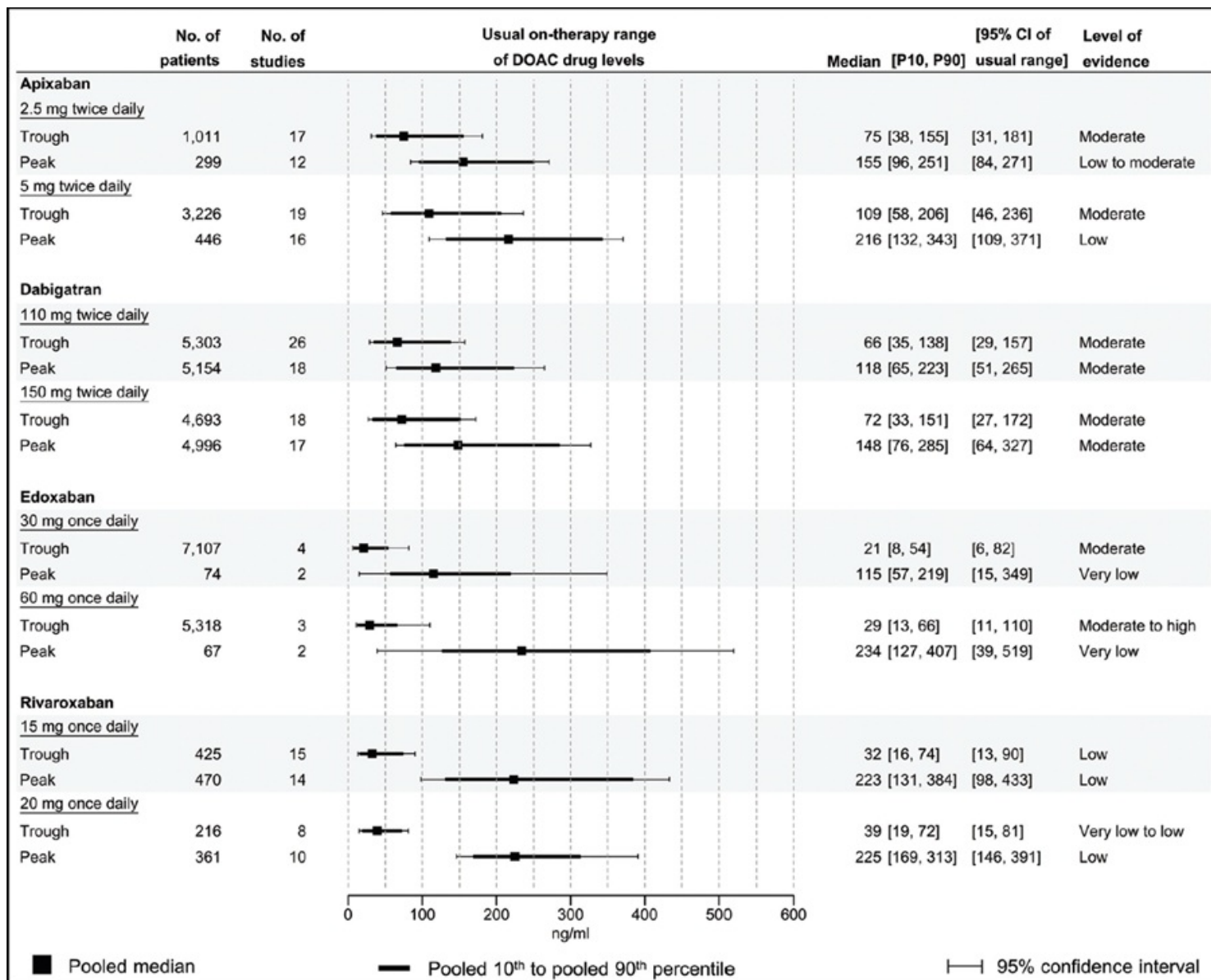
DOAC's

Het is belangrijk te beseffen dat het gebruik van DOAC's diverse stollingstesten beïnvloedt (Funk, 2012). Een vaste tijd tussen inname van het middel en bloedafname is van belang voor reproduceerbare en daarmee goed interpreteerbare uitslagen. In de onderstaande tabel worden de piek- en dalconcentratie weergegeven per DOAC en per dosering.

Tabel Piek- en dalconcentratie van DOAC

DOAC*	Dosering	Piek	Dal
Dabigatran	150 mg tweemaal daags	76 tot 285 ng/mL	33 tot 151 ng/mL
	110 mg tweemaal daags	65 tot 223 ng/mL	35 tot 138 ng/mL
Rivaroxaban	15 mg eenmaal daags	131 tot 384 ng/mL	16 tot 74 ng/mL
	20 mg eenmaal daags	169 tot 313 ng/mL	19 tot 72 ng/mL
Apixaban	2,5 mg tweemaal daags	96 tot 251 ng/mL	38 tot 155 ng/mL
	5 mg tweemaal daags	132 tot 343 ng/mL	58 tot 206 ng/mL
Edoxaban	30 mg eenmaal daags	57 tot 219 ng/mL	8 tot 54 ng/mL
	60 mg eenmaal daags	127 tot 407 ng/mL	13 tot 66 ng/mL

* uit een systematische review van 53 studies naar piek- en dalconcentraties van de verschillende DOAC's (range is 10de tot 90ste percentiel)
(De Vries, 2025)



Figuur 1. Overzicht van piek- en dalconcentraties visueel weergegeven (overgenomen uit De Vries (2025))

Dabigatran

Vaststellen van de concentratie

Voor het vaststellen van de concentratie dabigatran in bloed wordt de dTT (diluted thrombin time) aangeraden, gebruikmakend van een dabigatran kalibrator. Alternatieven zijn een anti-IIa activiteitstest, ECT (ecarine clotting time), ECA (ecarine clotting assay), LC-MS/MS (liquid chromatography tandem mass spectrometry), dRVVT (diluted Russel Viper venom time) screen of confirm test of PICT (prothrombin induced clotting time) (Van Rijn, 2010; Garcia, 2013; Exner, 2014).

Screeningsdoeleinden

Voor screeningsdoeleinden zijn aPTT (activated partial thromboplastin time), mits er gebruik gemaakt wordt

van een reagens dat gevoelig is voor dabigatran en TT (trombine tijd) geschikt omdat deze testen gevoelig zijn voor de aanwezigheid van het antistollingsmiddel, maar geen bruikbare dosis respons curve vertonen. Er is momenteel nog geen geschikte point of care apparatuur beschikbaar voor het meten van dabigatran.

Het meten van een topspiegel dabigatran gebeurt op een vaste tijd na inname; dit kan zijn twee tot vier uur na de inname. Bloed voor analyse van de dalspiegel wordt vlak voor een nieuwe inname afgenomen; dit is na ca. 12 uur bij tweemaal daags gebruik (Van Ryn, 2010).

De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de dTT een goede dosis respons curve en is de test makkelijk uitvoerbaar (Van Ryn, 2010). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test 24 uur per dag bieden. Met LC-MS/MS wordt enkel één vorm van dabigatran gemeten, andere actieve metabolieten worden niet gemeten en er is speciale expertise nodig om deze techniek goed te beheersen, wat moeilijk haalbaar is in een 24-uurs laboratorium setting. Ook de PICT lijkt minder geschikt (Lind, 2014). De aPTT is een relatief goedkope test, welke echter geen lineaire dosis respons curve vertoont met dabigatran en de TT is zeer gevoelig, waardoor concentratiebepaling bemoeilijkt wordt (Agar, 2013).

De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel. Kalibratie is mogelijk met dabigatran bij dTT, ECT, ECA, anti-IIa en dRVVT.

Er wordt nog onderzoek gedaan naar de effecten van dit antistollingsmiddel op diverse laboratoriumtesten.

Rivaroxaban

Vaststellen van de concentratie

Voor het vaststellen van de concentratie rivaroxaban in bloed wordt een anti-Xa activiteitstest (anti-Xa) aangeraden, gebruikmakend van een rivaroxaban kalibrator. Alternatieven zijn LC-MS/MS (liquid chromatography mass spectrometry), dRVVT (diluted Russel Viper venom time) screen of confirm test, PICT (prothrombin induced clotting time) (Exner, 2013), Heptest of tromboelastografie.

Screeningsdoeleinden

Voor screeningsdoeleinden is PT (protrombine tijd) geschikt omdat de meeste PT reagentia gevoelig zijn voor de aanwezigheid van het antistollingsmiddel, een nadeel is dat deze geen bruikbare dosis respons curve vertonen. Er is momenteel nog geen geschikte point of care apparatuur beschikbaar voor het meten van rivaroxaban.

Het meten van een topspiegel rivaroxaban op een vaste tijd na inname, dit kan zijn twee tot vier uur na de inname. Bloed voor analyse van de dalspiegel wordt vlak voor een nieuwe inname afgenomen, dit is na ca. 24 uur bij eenmaal daags gebruik.

De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de anti-Xa test een goede dosis respons curve en is de test relatief eenvoudig uitvoerbaar (Van den Dool, 2008). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test 24 uur per dag bieden. Voor LC-MS/MS is speciale expertise nodig om deze techniek goed

te beheersen, wat moeilijk haalbaar is in een 24-uurs laboratorium setting. Ook de PICT lijkt minder geschikt (Lind, 2014). De PT is een relatief goedkope test, welke echter geen lineaire dosis respons curve vertoont met rivaroxaban, waardoor concentratiebepaling bemoeilijkt wordt (Agar, 2013).

De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel, dit is mogelijk met de anti-Xa test.

Er wordt nog onderzoek gedaan naar de effecten van dit antistollingsmiddel op diverse laboratoriumtesten.

Apixaban

Vaststellen van de concentratie

Voor het vaststellen van de concentratie apixaban in bloed wordt een anti-Xa activiteitstest (anti-Xa) aangeraden, waarbij gebruik gemaakt wordt van een apixaban kalibrator. Alternatieven zijn LC-MS/MS (liquid chromatography mass spectrometry), dRVVT (diluted Russel Viper venom time) screen or confirm test of PICT (prothrombin induced clotting time) (Exner, 2013).

Screeningsdoeleinden

Ook voor screeningsdoeleinden wordt de anti-Xa assay aangeraden. Daarnaast lijkt de dRVVT test gevoelig te zijn voor de aanwezigheid van apixaban. Er is momenteel nog geen geschikte point of care apparatuur beschikbaar voor het meten van apixaban.

Het meten van een topspiegel apixaban op een vaste tijd na inname, dit kan zijn twee tot vier uur na de inname. Bloed voor analyse van de dalspiegel wordt vlak voor een nieuwe inname afgenomen, dit is na ca. 12 uur bij tweemaal daags gebruik (European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics : PELiquis 2.5 mg film-coated tablets).

De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de anti-Xa test een goede dosis respons curve en is de test relatief eenvoudig uitvoerbaar (Van den Dool, 2008). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test voor apixaban 24 uur per dag bieden. Voor LC-MS/MS is speciale expertise nodig om deze techniek goed te beheersen, wat moeilijk haalbaar is in een 24-uurs laboratorium setting. Ook de PICT lijkt minder geschikt (Lind, 2014). De momenteel in Nederland in gebruik zijnde aPTT en PT reagentia zijn te ongevoelig om de aanwezigheid van dit antistollingsmiddel vast te stellen en kunnen daarom niet gebruikt worden voor screening of concentratiebepaling (Agar, 2013).

De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel. Bij gebruik van de anti-Xa en dRVVT test is kalibratie mogelijk.

Op dit moment wordt er nog veel onderzoek gedaan naar de effecten van dit antistollingsmiddel op diverse laboratoriumtesten.

Edoxaban

Vaststellen van de concentratie

Voor het vaststellen van de concentratie edoxaban in bloed is nog weinig literatuur beschikbaar. Het ligt voor de hand dat een edoxaban specifieke anti-Xa activiteits assay eenvoudig op te zetten en te gebruiken is zodra er een kalibrator beschikbaar komt. Een LC-MS/MS methode is wel beschreven en ook is er effect op PT en aPTT aangetoond (Gous, 2014; Camm, 2011).

Het meten van een topspiegel edoxaban gebeurt twee uur na de inname. Bloed voor analyse van de dalspiegel wordt vlak voor een nieuwe inname afgenomen, dit is na ca. 24 uur bij eenmaal daags gebruik.

De diverse testen hebben elk voor- en nadelen. Zo heeft de anti-Xa test een goede dosis respons curve voor andere directe Xa remmers en is de test relatief eenvoudig uitvoerbaar (van den Dool, 2008). Echter, nog niet alle diagnostische laboratoria kunnen deze test 24 uur per dag bieden. Voor LC-MS/MS is speciale expertise nodig om deze techniek goed te beheersen, wat moeilijk haalbaar is in een 24-uurs laboratorium setting.

De individuele effecten kunnen het beste gemeten worden met een specifieke test die gebruik maakt van kalibratie met het betreffende antistollingsmiddel.

Er wordt nog onderzoek gedaan naar de effecten van dit antistollingsmiddel op diverse laboratoriumtesten.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Summary of Findings

No summary of literature available.

Samenvatting literatuur

No summary of literature available.

Zoeken en selecteren

No systematic review of the literature has been performed.

Methods

No systematic review of the literature has been performed.

Results

No systematic review of the literature has been performed.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid : 01-05-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Agar Ç, v d Dool E-J, Stroobants AK. Het effect van orale directe inhibitors op routine hemostase screeningstesten. Ned Tijdsch Hematologie 2013;10:306-12.
- Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. Drugs. 2011 Aug 20;71(12):1503-26.
- de Vries TAC, Mallick IU, Bhagirath VC, Eikelboom JW, Gomes C, Yi Q, McGrath S, Hirsh J, Chan NC. Usual On-therapy Ranges of Drug Concentrations in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. Thromb Haemost. 2025 Jun;125(6):563-573.
- Exner T, Ellwood L, Rubie J, et al. Testing for new oral anticoagulants with LA-resistant Russells viper venom reagents. An in vitro study. Thrombosis and Haemostasis, 2013;762-65.
- Favaloro EJ, et al Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future. Pathology 2011;682-92.
- Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. Hematology 2012;460-65.
- Garcia D, Barrett YC, Ramaciotte E, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:245 252.
- Gous T, Couchman L, Patel JP, Paradzai C, Arya R, Flanagan RJ. Measurement of the Direct Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in Human Plasma Using Turbulent Flow Liquid Chromatography With High-Resolution Mass Spectrometry. Ther Drug Monit. 2014 Apr 1.
- Lind SE, Boyle ME, Fisher S, et al. Comparison of the aPTT With Alternative Tests for Monitoring Direct Thrombin Inhibitors in Patient Samples. Am J Clin Pathol. 2014;141:665-74.
- Van den Dool EJ, Henskens YMC, Stroobants AK. Anti-factor-Xa-activiteitbepaling voor verschillende heparines, heparinoïde en pentasaccharide. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008;33:244-246.
- Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010;103:1116-27.

Meten effect COX-1-remmers (COX-1)

Uitgangsvraag

Hoe kan het effect van cyclo-oxygenase 1 (COX-1)-remmers gemeten worden?

Aanbeveling

Het routinematig controleren van het effect van COX-1-remmers in patiënten wordt niet aanbevolen.

Meet indien nodig de werkzaamheid van acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium met een trombocytenaggregatietest (de Verify Now aspirin test, de Multiplate-ASPI test, de PFA-epinefrine of LTA).

Overwegingen

Wanneer meten?

Het is onbekend wat het beste meetmoment is voor het effect van COX1-remmers op trombocyten. Het routinematig controleren van het effect van COX-1 remmers in patiënten wordt niet aanbevolen. Er zijn incidentele indicaties voor het meten van deze antistollingsmiddelen en deze worden mogelijk na gedegen onderzoek uitgebreid.

Metten van het effect van COX-1 remmers is te overwegen bij:

- trombose onder therapie, mogelijk ten gevolge van acetylsalicylzuur resistentie;
- twijfel aan therapietrouw;
- ernstige, onverwachte bloedingen.

Hoe meten?

Voor het vaststellen van het effect van een COX-1-remmers op de bloedplaatjesfunctie kunnen laboratoriumtesten ingezet worden die de aggregatiefunctie van trombocyten testen. In aanwezigheid van COX-1 remmers is de tromboxaansynthese gestoord en wordt trombocytenaggregatie belemmerd. Er zijn een aantal testen beschikbaar die gebaseerd zijn op meting van trombocytenaggregatie. Bij de testen wordt een agonist gebruikt om de trombocyten te activeren zoals arachidonzuur of epinefrine. De testen waarbij in volbloed gemeten wordt zijn de Verify Now-Aspirin test, de Multiplate-ASPI test en de PFA-collageen-epinefrine test. Ook kan trombocytenaggregatie gemeten worden in plaatjes rijk plasma, het volbloedmonster wordt dan zodanig gecentrifugeerd dat de trombocyten in het supernatant blijven. De methode die vervolgens gebruikt wordt is licht transmissie aggregometrie, ook wel LTA genaamd, met arachidonzuur als agonist. De hier genoemde testen zijn echter niet in alle ziekenhuislaboratoria beschikbaar.

De te verwachten waarden bij het gebruik van COX-1-remmers zijn:

- Verify Now Aspirin test ≤ 550 ARU of 419 mean (63 SD) (Karon, 2014 Bijsluiter Verify Now test);
- Multiplate ASPI test < 40 U (Bijsluiter, Multiplate);
- LTA < 15 % van de maximale aggregatie na stimulatie met 1 mM arachidonzuur;

voor de PFA-100 of 200 sluitingstijd zijn geen te verwachten waarden bekend. Bij adequaat gebruik van COX-1 remmers zal de sluitingstijd vaak verlengd zijn (langer dan de bovengrens van het referentiewaarden gebied). De gevoeligheid van de PFA collageen-epinefrine test voor COX-1-remmers is beperkt.

Onderbouwing

Achtergrond

Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium, ook wel COX-1-remmers genoemd, remmen in lage dosering, irreversibel, de trombocytenaggregatie. Deze middelen hebben een werkingsduur tot zeven dagen na het staken van de behandeling.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Verantwoording

Publicatiedatum : 07-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Bijsluiter VerifyNow Aspirin test.

Bijsluiter Multiplate ASPI test.

Bijsluiter PFA-100 of 200, collageen-epinefrine (C-EPI) test.

Karon BS, Tolan NV, Koch CD, et al. Precision and reliability of 5 platelet function tests in healthy volunteers and donors on daily antiplatelet agent therapy. Clin Chemistry 2014;60:12:1-12.

Metten effect P2Y12-remmers (clopidogrel, prasugrel en ticagrelor)

Uitgangsvraag

Hoe kan het effect van de P2Y12-remmers clopidogrel, prasugrel en ticagrelor gemeten worden?

Aanbeveling

Het routinematig controleren van het effect van P2Y12-remmers in patiënten wordt niet aanbevolen.

Controleer indien nodig de werkzaamheid van de P2Y12-remmer met behulp van een trombocytenaggregatie test (Verify Now P2Y12 test, Multiplate ADP test, PFA-200 P2Y test of LTA).

Overwegingen

Wanneer meten?

Het is onbekend wat het beste moment is voor het meten van het effect van P2Y12-remmers op trombocyten. Het routinematig controleren van het effect van P2Y12-remmers in patiënten wordt niet aanbevolen. Er zijn incidentele indicaties voor het meten van deze antistollingsmiddelen en deze worden mogelijk uitgebreid nadat gedegen onderzoek wordt uitgevoerd naar de noodzaak van het meten van het effect van deze middelen. Er is discussie gaande of patiënten in bepaalde risicogroepen, bijvoorbeeld hoge leeftijd, vrouw zijn, het bestaan van co-morbiditeit én het gebruik van twee of drie antistollingsmiddelen, enkele malen gemonitord moeten worden om enerzijds therapieresistentie te controleren en anderzijds een bloedingscomplicatie voor te zijn (1, 2).

Metten van het effect van P2Y12 remmers is te overwegen bij:

- trombose onder therapie;
- twijfel aan therapietrouw;
- ernstige, onverwachte bloedingen.

Hoe meten?

Voor het vaststellen van het effect van een P2Y12-remmer op de trombocytenfunctie, kunnen laboratoriumtesten ingezet worden die de aggregatiefunctie van trombocyten testen. In aanwezigheid van P2Y12-remmers wordt trombocytenaggregatie die plaatsvindt via de ADP-receptor belemmerd. Er zijn een aantal testen beschikbaar die gebaseerd zijn op meting van trombocytenaggregatie. Bij de testen wordt een agonist gebruikt om de trombocytenaggregatie te activeren, in het geval van P2Y12 remmers is dat ADP. De testen waarbij in volbloed gemeten wordt zijn de Verify Now test, de PFA-200 P2Y test en de Multiplate test. Ook kan trombocytenaggregatie gemeten worden in plaatjes rijk plasma, het volbloedmonster wordt dan zodanig gecentrifugeerd dat de trombocyten in het supernatant blijven. De methode die vervolgens gebruikt wordt is licht transmissie aggregometrie, ook wel LTA genaamd. De hier genoemde testen zijn echter niet in alle ziekenhuislaboratoria beschikbaar.

Daarnaast is het mogelijk om op DNA niveau te controleren of de patiënt, bij gebruik van clopidogrel of prasugrel, deze medicatie kan omzetten naar de actieve metaboliet (CYP450: CYP2C19*2).

De te verwachten uitslagen bij het gebruik van P2Y12 remmers zijn:

- Verify Now P2Y12 test: 85-208 PRU (Tantry, 2013; Siller-Matula, 2014);
- Multiplate ADP test: 19-46 U (Tantry, 2013; Siller-Matula, 2014);
- LTA 20 uM ADP: 20-59 % (Kerneis, 2013).

Onderbouwing

Achtergrond

P2Y12 remmers, clopidogrel, prasugrel en ticagrelor, zijn trombocytenaggregatieremmers die de binding van ADP aan de ADP-receptor, P2Y12, op de trombocyt voorkomen. Clopidogrel en prasugrel worden pas werkzaam nadat ze in de lever zijn omgezet tot een actieve metaboliet, die vervolgens irreversibel bindt aan de P2Y12 receptor. Hierdoor hebben deze middelen een werkingsduur tot zeven dagen na het staken van de behandeling. Ticagrelor daarentegen bindt direct en reversibel aan de ADP-receptor.

Conclusies / Summary of Findings

Samenvatting literatuur

Zoeken en selecteren

Verantwoording

Publicatiedatum : 07-04-2016

Beoordeeld op geldigheid : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Kerneis M, Silvain J, Abtan J, et al. Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(2):158-65. doi: 10.1016/j.jcin.2012.09.012.

Siller-Matula JM, Trenk D, Schrör K, et al. How to improve the concept of individualised antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors- is an algorithm the answer? Thromb Haemost. 2014;112(6).

Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. J Am Coll Cardiol. 2013;62(24):2261-73. doi: 0.1016/j.jacc.2013.07.101. Epub 2013 Sep 27.

Samen beslissen en informatievoorziening

Uitgangsvraag

Welke aspecten zijn belangrijk in de communicatie met patiënten die antitrombotica gebruiken?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Wat zijn belangrijke aspecten met betrekking tot gezamenlijke besluitvorming ook wel 'samen beslissen' genoemd?
- Welke informatie dient besproken te worden met patiënten *Hierbij zal er ook aandacht gegeven worden aan (de naasten/ouders/verzorgers van) kinderen tot 18 jaar die antitrombotica gebruiken?*

Aanbeveling

Gezamenlijke besluitvorming

Neem samen (patiënt en voorschrijvend arts of verpleegkundig specialist) beslissingen over de behandeling met antitrombotica, nadat:

- de patiënt op de individuele situatie afgestemd en naar behoefte is geïnformeerd;
- de voorkeuren van patiënt zijn besproken;
- persoonlijke omstandigheden van de patiënt zijn meegenomen.

Deze beslissingen zijn gebaseerd op diverse patiëntfactoren zoals de onderliggende ziekte/indicatie voor de antitrombotica en patiëntfactoren zoals comorbiditeit, functioneren van nier- en lever, wensen en persoonlijke omstandigheden.

Informatievoorziening - algemeen

Wijs de patiënt op bestaande informatiebronnen, zoals het Nederlands Kennisplatform Antistolling, de Hartstichting, Thuisarts.nl, Cyberpoli, Trombose.steffie.nl; Trombosestichting, de Federatie van Nederlandse Trombosediensten, kijkluiter.nl en apotheek.nl.

Informatievoorziening - voorschrijven

Bespreek* samen (patiënt en voorschrijvend arts of verpleegkundig specialist) tenminste de volgende zaken bij het voorschrijven van het antitromboticum:

- therapietrouw;
- wie het aanspreekpunt is voor de patiënt;
- actueel basisset medicatiegegevens (incl. eventuele comedatie);
- afspraken over controles en periodieke opvolging;
- beleid bij eventuele wens om te stoppen met medicatie;
- belang dat patiënt bij een evt. (tandheelkundige of chirurgische) ingreep aangeeft dat er een antitromboticum gebruikt wordt en contact opneemt;
- mogelijkheid om een antistollingspas aan te vragen;
- belang dat patiënt contact opneemt bij een zwangerschapswens.

* Als een gesprek over een of meerdere punten niet mogelijk/haalbaar is, verstrek dan informatie door middel van digitale of papieren folder

Informatievoorziening – ter hand stellen

Bespreek samen (patiënt en apotheker) tenminste de volgende zaken bij het voorschrijven van het antitromboticum:

- duur behandeling;
- de noodzaak om maagbeschermers te gebruiken bij NSAIDs;
- kijksluiter.nl en apotheek.nl;
- bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd: vermeld dat DOACs, VKAs en mogelijk P2Y12-remmers gestopt moeten worden bij een eventuele zwangerschap(swens).

Informatievoorziening - controles

Bespreek samen (patiënt en verstrekker) tenminste de volgende zaken bij de periodieke controles:

- therapietrouw;
- actueel medicatieoverzicht (incl. eventuele comedatie);
- of de indicatie voor het antitromboticum nog actueel is;
- beleid bij eventuele wens om te stoppen met medicatie;
- belang dat patiënt bij een evt. (tandheelkundige of chirurgische) ingreep aangeeft dat er een antitromboticum gebruikt wordt en contact opneemt;
- of er trombo-embolische complicaties of juist bloedingen/andere bijwerkingen zijn geweest.

Informatievoorziening kinderen en adolescenten

Wijs de (ouders/verzorgers/naasten van) kinderen en adolescenten met trombose op bestaande informatiebronnen, zoals de cyberpoli, kindertrombose.nl en de Stichting Zeldzame Bloedziekten.

Informeer niet alleen de ouders/verzorgers/naasten, maar ook het kind zelf, afhankelijk van leeftijd en ontwikkeling, over de volgende zaken:

Bij voorschrijven

- therapietrouw;
- wie het aanspreekpunt is voor de ouders/verzorgers/naasten en patiënt;
- actueel medicatieoverzicht (incl. eventuele comedatie);
- afspraken over controles en periodieke opvolging;
- belang dat patiënt bij een evt. (tandheelkundige of chirurgische) ingreep aangeeft dat er een antitromboticum gebruikt wordt en contact opneemt;
- mogelijkheid om een antistollingspas aan te vragen;
- duur van de behandeling;
- geen NSAID-gebruik;
- invloed op sporten, school en menstruatie;
- belang dat patiënt contact opneemt bij een zwangerschap(swens).

Bij controles

- of er trombo-embolische complicaties of juist bloedingen/andere bijwerkingen zijn geweest, o.a. menstruatie;
- therapietrouw;
- actueel medicatieoverzicht (incl. eventuele comedatie);
- of de indicatie voor het antitromboticum nog actueel is;
- beleid bij eventuele wens om te stoppen met medicatie;
- belang dat patiënt of ouders/verzorgers/naasten bij een evt. (tandheelkundige of chirurgische) ingreep aangeeft dat er een antitromboticum gebruikt wordt en contact opneemt.

Overwegingen

Deel I Gezamenlijke besluitvorming

Het is belangrijk dat er samen besloten wordt of de patiënt antitrombotica gaat gebruiken en zo ja welke. Dit start met voorlichting over de aandoening, waarom behandeling nodig is en wat de verschillende medicamenteuze behandelopties zijn. Vervolgens bespreken de voorschrijvend arts, verpleegkundig specialist en de patiënt wat de voor- en nadelen van de verschillende opties zijn voor de individuele patiënt. Hierbij komen nadrukkelijk de individuele voorkeuren, eventuele persoonlijke bezwaren, waarden en het dagelijkse leven van de patiënt aan de orde.

Situaties in de spreekkamer

Er kunnen zich vier situaties voordoen met betrekking tot samen beslissen:

1. De patiënt en de zorgverlener kiezen samen voor een bepaalde behandeling.
2. De patiënt en de zorgverlener komen overeen dat een bepaalde behandeling niet de voorkeur heeft.
3. De patiënt gaat niet mee in het behandelvoorstel van de zorgverlener. In vrijwel alle gevallen zal de zorgverlener hieraan gehoor geven en zal er naar een andere oplossing worden gezocht indien mogelijk.
4. De patiënt stelt een (gewijzigde) behandeling voor, een andere dosering, een ander medicament, waar de zorgverlener het, vanuit een klinisch standpunt, niet mee eens is. In deze situatie zullen de richtlijnen en het best beschikbare bewijs goed aan de patiënt moeten worden uitgelegd dan wel samen doorgenomen moeten worden, zodat er begrip ontstaat voor de situatie en de behandelrelatie er niet onder lijdt.

Patiënten die de keuze aan de arts of verpleegkundig specialist willen overlaten

Ondanks de groeiende trend richting samen beslissen, willen sommige patiënten de keuze voor een medicamenteuze behandeling liever aan hun zorgverlener over laten. Om als zorgverlener echter een passende keuze voor een patiënt te kunnen maken, is het toch belangrijk om samen behandelopties te bespreken in het licht van de voorkeuren, persoonlijke waarden en levensstijl van de patiënt. (Levinson, 2005; Neame, 2005; Nota, 2016). De wens om betrokken te worden kan ook veranderen tijdens het proces, afhankelijk van persoonlijke omstandigheden (Nota, 2016). Daarom is het belangrijk om hierop terug te komen tijdens controles en consulten. Al deze situaties vragen een empathische houding van de zorgverlener, waarbij zowel verbale als non-verbale communicatie van de patiënt belangrijk is om op te merken.

Gezondheidsvaardigheden

Het is van belang dat de voorschrijvend arts of verpleegkundig specialist nagaat of een patiënt beschikt over voldoende gezondheidsvaardigheden. Niet alleen woorden, maar ook getallen kunnen voor veel mensen een belemmering zijn in het begrijpen van uitleg of instructies. Indien blijkt dat de patiënt niet voldoende gezondheidsvaardigheden heeft, dan is het belangrijk om de patiënt extra te ondersteunen bij het samen beslissen over een behandeling en voor consulten tijdens de follow-up.

Tools en handreikingen

- Stichting Lezen en Schrijven heeft bruikbare handvaten opgesteld voor het herkennen van laaggeletterdheid;
- Stichting Pharos heeft informatie, handreikingen, maar ook algemene teksten en beeldmateriaal over het herkennen van beperkte gezondheidsvaardigheden, over gezondheid, maar ook (ziekte)specifieke informatie;
- Kennisplatform uitkomstgerichte zorg heeft een handige toolkit Gezondheidsvaardigheden;
- Voor zorgverleners die hun kennis over gespreksvoering en hun communicatieve vaardigheden in samen beslissen verder aan willen scherpen, is er een e-learning beschikbaar op de website van de Federatie Medisch Specialisten – themapagina Samen Beslissen.
- Voor verdere praktische handvatten zie <https://begineengoesprek.nl/> en www.fnt.nl/patienten/patientenvoorlichting.

Wat komt er aan bod?

Kortom, beslissingen over de behandeling worden door de zorgverlener en patiënt samen genomen. Tijdens dit proces van samen beslissen ontvangt de patiënt neutrale informatie over de behandelopties en de voor- en nadelen daarvan. Daarnaast worden de voorkeuren en persoonlijke waarden van de patiënt besproken in het licht van de behandelopties. De uiteindelijke beslissing voor een behandeling is gebaseerd op de onderliggende ziekte/indicatie voor de antitrombotica en patiëntfactoren zoals comorbiditeit, functioneren van nier- en lever, persoonlijke wensen, voorkeuren en omstandigheden (bijv. een zwangerschapswens of arbeidsomstandigheden). Ook de invloed van antitrombotica op de menstruatie is een belangrijk gespreksonderwerp, net als eventuele bezwaren tegen het ontvangen van bloedproducten (zie alinea voorschrijven).

Door kwaliteitssystemen zoals patiënttevredenheid-evaluaties en interne en externe visitaties wordt het item gezamenlijke besluitvorming geborgd.

Deel II Informatiebeschikbaarheid en voorlichting aan volwassen patiënten

Informatiebronnen

Patiënten vinden het in zijn algemeenheid fijn om informatie na te kunnen lezen en dit te gebruiken om een goed geïnformeerde keuze te maken. Zorgverleners kunnen hierbij ondersteunen door betrouwbare informatiebronnen aan te reiken.

Er zijn veel verschillende websites en folders die informatie bieden over antitrombotica:

- Het Nederlands Kennisplatform Antistolling biedt informatie en geeft antwoorden op veelgestelde vragen.

- De Trombosestichting heeft een online Trombose community, waarin patiënten ervaringen kunnen uitwisselen.
- Medische informatie is te vinden op Thuisarts en de websites van de Hartstichting, Trombosestichting, Federatie van Nederlandse Trombosediensten en Kies Beter.
- Eenvoudige informatie en gebarentaal over trombose is te vinden op Trombose.steffie.nl.
- De Hartstichting heeft een folder over 'Grip op je medicijnen?'.
- Informatie over geneesmiddelen is te vinden op apotheek.nl en kijksluiter.nl.
- Ziekenhuizen en trombosediensten hebben vaak informatie op hun website of in een (digitale) folder.
- Er zijn ook verschillende apps die patiënten kunnen helpen bij het goed innemen van hun medicatie.

Het is van belang dat voorlichtingsmaterialen van medisch specialisten, trombosediensten, huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, apothekers en tandartsen op elkaar aansluiten. Lokaal zijn hiervoor reeds initiatieven ontplooid, bijvoorbeeld via regiotafels antistolling of antistollingscommissies in het ziekenhuis.

Informatievoorziening per fase

Het is belangrijk dat de zorgverleners met hun patiënten in gesprek gaan over de zaken die belangrijk zijn in de verschillende fases van hun behandeling, namelijk bij voorschrijven, ter hand stellen en ook bij de controles. Dit kan per patiënt en per situatie verschillen. Hieronder staat een (niet uitputtende) lijst van zaken die belangrijk kunnen zijn om samen te bespreken.

1. Informatievoorziening bij voorschrijven

Therapietrouw

De verantwoordelijkheid van de antistollingszorg ligt, waar mogelijk, gezamenlijk bij de voorschrijver en patiënt. Er kunnen daarom samen afspraken gemaakt worden over therapietrouw. De voorschrijver of apotheker kan de patiënt hierbij ondersteunen. Bij het maken van de keuze is het belangrijk om rekening te houden met factoren die de therapietrouw beïnvloeden, zoals bijvoorbeeld onregelmatige diensten en of een middel een- of tweemaal daags ingenomen zou moeten worden. Het bespreken en mogelijk wegnemen van bezwaren tegen medicatiegebruik, zoals bijwerkingen, en het onderstrepen van de positieve effecten vormen ook een onderdeel hiervan.

In de richtlijn over polyfarmacie bij ouderen worden tips gegeven om de therapietrouw onder ouderen die meerdere medicijnen gebruiken te bevorderen.

Basisset medicatiegegevens (BMG)

Het is van belang dat het basisset medicatiegegevens van de patiënt actueel is en deze met de patiënt besproken wordt. Hierbij dient er aangegeven te worden welk(e) antitromboticum(a) wordt(en) gebruikt.

Aanspreekpunt voor patiënt

Bij vragen, veranderingen in de persoonlijke situatie, in geval van een bloeding en als een patiënt een behandeling/ingreep moet ondergaan, moet het voor de patiënt duidelijk zijn met wie er laagdrempelig contact opgenomen kan worden. Dit moet goed worden vastgelegd en duidelijk zijn voor de patiënt. Naast

het primaire aanspreekpunt kan de (openbaar) apotheker – en bij patiënten die een VKA gebruiken de Trombosedienst - een rol spelen bij de informatievoorziening, bijvoorbeeld bij problemen met het medicijngebruik of bij vragen over interacties met (zelfzorg)medicijnen en/of supplementen.

Controles

De afspraken over controles (INR, nierfunctie) en periodieke opvolging moeten duidelijk zijn.

Interventies (operatie of ingreep)

Informeer de patiënt duidelijk over het beleid als er een interventie (inclusief tandheelkundige ingrepen) moet plaatsvinden (stoppen, wanneer weer beginnen met antitrombotica), de risico's en wanneer met wie contact moet worden opgenomen.

Bij alle perioperatieve trajecten (interventies waarbij anesthesiologische zorg gegeven wordt) is de anesthesioloog verantwoordelijk voor het antistollingsbeleid (zie Stap 2: Preoperatief anesthesiologisch onderzoek in de Richtlijn Perioperatief traject).

Indien er geen anesthesiologische zorg gegeven wordt, is het de verantwoordelijkheid van de zorgverlener die de interventie uitvoert om het beleid af te stemmen met de patiënt.

Bloedproducten

Sommige patiënten hebben bezwaren tegen het ontvangen van bloedproducten. De (beperkte) opties voor het couperen, indien noodzakelijk, kunnen invloed hebben op de keuze van een DOAC, aangezien dabigatran gecoupeerd kan worden met idariucizumab (geen bloedproduct) en de Xa remmers doorgaans gecoupeerd worden met 4-factoren concentraat (wel bloedproduct), hoewel ook daarvoor andexanet (geen bloedproduct) geregistreerd is, maar in sommige ziekenhuizen niet voorradig is.

Stoppen medicatie?

Bespreek dat de patiënt bij overweging om te stoppen (bijvoorbeeld bij bijwerkingen) altijd direct (telefonisch) contact opgenomen moet worden met de arts of verpleegkundig specialist en apotheker. Er kan niet gewacht worden tot een volgende geplande afspraak. Bij gebruik van VKA moeten de patiënt en arts ook contact met de Trombosedienst opnemen. Indien de patiënt aan de Trombosedienst meldt te willen stoppen met de VKA of op eigen initiatief reeds gestopt is met de VKA, dient de Trombosedienst dit te melden aan de voorschrijvend arts of verpleegkundig specialist.

Antistollingspas

Geef bij de patiënt aan dat er een antistollingspas (zakkaartje met naam en dosering antitrombotica) aangevraagd kan worden bij de Trombosestichting.

Vruchtbare leeftijd

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd: vermeld dat DOACs, VKAs en mogelijk P2Y12-remmers gestopt moeten worden bij een eventuele zwangerschap(swens). Daarom is het belangrijk dat vrouwen al bij een zwangerschapswens contact opnemen met de voorschrijver van de antistolling om af te spreken hoe te

handelen. Soms wordt voor de zwangerschap de medicatie al aangepast, soms op het moment dat een vrouw daadwerkelijk zwanger is. Wat het juiste beleid is, hangt af van het type antitromboticum en de indicatie hiervan.

2. Informatievoorziening bij ter hand stellen

Duur behandeling

Bespreek met de patiënt dat het niet gaat om een eenmalige kuur maar om een langdurige behandeling waarvoor herhaalrecepten moeten worden opgehaald.

NSAIDs en maagbeschermers

Bespreek – waar relevant – met de patiënt dat er een maagzuurremmer gestart moet worden bij het gebruik van NSAIDs. In de NHG-Standaard Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelengebruik wordt uitgewerkt bij welke patiënten die NSAIDs gebruiken het gebruik van maagzuurremmers geïndiceerd is.

Betrouwbare informatie

Verwijs de patiënt naar [apotheek.nl](https://www.apotheek.nl) voor aanvullende schriftelijke informatie over antitrombotica of naar [kijksluiter.nl](https://www.kijksluiter.nl) voor audiovisuele informatie over antitrombotica.

Vruchtbare leeftijd

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd: vermeld dat DOACs, VKAs en mogelijk P2Y12-remmers gestopt moeten worden bij een eventuele zwangerschap(swens). Daarom is het belangrijk dat vrouwen al bij een zwangerschapswens contact opnemen met de voorschrijver van de antistolling om af te spreken hoe te handelen. Soms wordt voor de zwangerschap de medicatie al aangepast, soms op het moment dat een vrouw daadwerkelijk zwanger is. Wat het juiste beleid is, hangt af van het type antitromboticum en de indicatie hiervan.

3. Informatievoorziening bij controles

De onderwerpen van belang bij de follow-up van patiënten met antitrombotica staan beschreven in de Landelijke Transmurale Afspraak Antistollingszorg.

Therapietrouw

Vraag bij de controles na of het middel volgens voorschrift geslikt wordt en of de patiënt problemen ervaart. Het is belangrijk om aan te sluiten bij de verwachtingen en behoeften van de patiënt. Om therapietrouw te stimuleren, is het belangrijk om hier rekening mee te houden in een eventuele gesprek over een ander antitromboticum. Het bespreken en mogelijk wegnemen van bezwaren tegen medicatiegebruik (inclusief bijwerkingen) en het onderstrepen van de voordelen vormen een onderdeel hiervan.

Indicatie en dosering actueel

Ga na of de indicatie en de dosering van de antitrombotica nog actueel en kloppend is en of bijvoorbeeld eventuele medicatie moet worden aangepast of gestopt. Hiervoor is regelmatige controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Basisset medicatiegegevens (BMG)

Het is van belang dat de basisset medicatiegegevens van de patiënt actueel is en deze met de patiënt doorgenomen wordt. Hierbij dient er aangegeven te worden welk(e) antitromboticum(a) wordt(en) gebruikt. Ook dient duidelijk te zijn of er eventueel comedicaatie gebruikt wordt dat mogelijk interactie heeft met het antitromboticum of dat invloed heeft op de hemostase.

Stoppen medicatie?

Bespreek dat bij overweging om te stoppen (bijvoorbeeld bij bijwerkingen) altijd direct (telefonisch) contact opgenomen moet worden met de arts en (openbaar) apotheker. Er kan niet gewacht worden tot een volgende geplande afspraak. Bij gebruik van VKA moet de patiënt en arts ook contact met de Trombosedienst opnemen. Indien de patiënt aan de Trombosedienst meldt te willen stoppen met de VKA of op eigen initiatief reeds gestopt is met de VKA, dient de Trombosedienst dit te melden aan de voorschrijvend arts.

Complicaties en bijwerkingen

Ga na of er trombo-embolische complicaties, bloedingen en andere bijwerkingen op zijn getreden en geef aan dat de patiënt bijwerkingen kan melden aan Lareb. Bespreek ook wat het bloedingsrisico is en of er factoren zijn waardoor dit bloedingsrisico verlaagd kan worden.

Interventies (operatie of ingreep)

Informeer de patiënt duidelijk over het beleid als er een interventie (inclusief tandheelkundige ingrepen) moet plaatsvinden (stoppen, wanneer weer beginnen met antitrombotica), de risico's en wanneer met wie contact moet worden opgenomen.

Bij alle perioperatieve trajecten (interventies waarbij anesthesiologische zorg gegeven wordt) is de anesthesioloog verantwoordelijk voor het antistollingsbeleid (zie Stap 2: Preoperatief anesthesiologisch onderzoek in de Richtlijn Perioperatief traject).

Indien er geen anesthesiologische zorg gegeven wordt, is het de verantwoordelijkheid van de zorgverlener die de interventie uitvoert om het beleid af te stemmen met de patiënt.

Deel III: Informatievoorziening aan (ouders/verzorgers/naasten van) kinderen 0-18 jaar

Informatiebronnen

Naast de eerdergenoemde informatiebronnen voor volwassen patiënten zijn er ook websites en folders beschikbaar voor (ouders/verzorgers/naasten van) kinderen van 0-18 jaar:

- Cyberpoli is een internetkliniek en ontmoetingsplaats voor kinderen en jongeren met een chronische aandoening, onder andere trombose. Ook ouders van deze jongeren en jongere kinderen zijn welkom. Op deze website is betrouwbare medische informatie te vinden met duidelijke uitleg en animaties, en filmpjes en interviews met patiënten, ouders en deskundigen. Ook kunnen op iedere poli vragen gesteld worden aan één van de deskundigen.
- De stichting Zeldzame Bloedziekten faciliteert patiëntengroepen, onder andere kinderen met trombose. Op deze website staat veel informatie over trombose bij kinderen en kan men contact zoeken met de contactgroep.

- Op www.kindertrombose.nl is de nationale patiënten folder voor ouders met kinderen met trombose te vinden.

Informatievoorziening per fase

De informatievoorziening zoals beschreven in deel II voor volwassen patiënten is ook van toepassing op (ouders/verzorgers/naasten van) kinderen met trombose. Het is belangrijk dat zorgverleners niet alleen de ouders/verzorgers/naasten informeren, maar, afhankelijk van de leeftijd en ontwikkeling van het kind, het kind zelf steeds meer betrekken bij de informatievoorziening. Dit kan door middel van op het kind gerichte voorlichting, zoals begrijpelijke brochures, visuele uitleg of digitale middelen. Verder is het belangrijk om naast de genoemde zaken bij volwassenen de invloed van bloedverdunners te bespreken op het dagelijkse leven van kinderen, zoals bijvoorbeeld op school, en bij sporten. Ook de invloed van bloedverdunners op de menstruatie bij meisjes is een belangrijk gespreksonderwerp.

Onderbouwing

Achtergrond

Wat een passende antistollingsbehandeling is voor een individuele patiënt wordt samen bepaald in een gesprek tussen de zorgverlener en de patiënt (eventueel met diens naaste(n)/ouder(s)/verzorger(s)). Samen beslissen over antitrombotica is van belang omdat de beschikbare verschillende antitrombotica diverse gevolgen kunnen hebben voor het dagelijkse leven van de patiënt. De communicatie tussen de zorgverlener en patiënt is hiervoor essentieel. Daarbij hoort eenvoudige informatie (waar mogelijk op taalniveau B1) over de aandoening, nut van de behandeling en verschillende antitrombotica. Waar van toepassing, is het van belang om een inschatting van de wilsbekwaamheid te maken ten aanzien van de beslissing die genomen moet worden, en zo nodig de wettelijk vertegenwoordiger te bepalen.

Andere belangrijke aandachtspunten zijn de vorm en stijl van de communicatie, rekening houdend met lage gezondheidsvaardigheden en culturele verschillen. Het gesprek zou moeten gaan over wat er voor de patiënt toe doet om zo samen tot de beste beslissing te komen. Daarnaast is samen beslissen geen moment opname, maar een continue proces tijdens controles en consulten.

Samenvatting literatuur

Voor bovenstaande vraag/vragen is gezien de aard van de vragen geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschreven overwegingen.

Deze overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Verantwoording

Publicatiedatum : 01-05-2026

Beoordeeld op geldigheid : 01-05-2026

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Levinson W, Kao A, Kuby A, Thisted RA. Not all patients want to participate in decision making. A national study of public preferences. *J Gen Intern Med.* 2005 Jun;20(6):531-5. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.04101.x. PMID: 15987329; PMCID: PMC1490136.

Neame R, Hammond A. Beliefs about medications: a questionnaire survey of people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Jun;44(6):762-7. doi: 10.1093/rheumatology/keh587. Epub 2005 Mar 1. PMID: 15741193.

Nota I, Drossaert CH, Taal E, van de Laar MA. Arthritis patients' motives for (not) wanting to be involved in medical decision-making and the factors that hinder or promote patient involvement. *Clin Rheumatol.* 2016 May;35(5):1225-35. doi: 10.1007/s10067-014-2820-y. Epub 2014 Nov 14. PMID: 25392118.

Yoshaa MJ, Nota I, van de Laar MA, van den Bemt BJ. Patient-centred care in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Aug-Dec;29(4-5):643-63. doi: 10.1016/j.berh.2015.09.007. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26697772.