ICHO VZW
INTERUNIVERSITAIR CENTRUM VOOR HUISARTSEN OPLEIDING

Preventie van veneuze trombo-embolie

Adaptatie van een duodecim richtlijn naar de Belgische zorgcontext

Lauranne De Decker, Universiteit Antwerpen

Promotor: Prof. Dr. Bert Aertgeerts, KULeuven

Praktijktopleider: Myrjam Cramm

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar 2016 - 2017

Universiteit Antwerpen

Inhoudsopgave

1 Abstract 4
2 Inleiding 5
3 Doelstellingen 5
4 Materialen en methoden 6
4.1 Screeningsfase 6
4.1.1 Definiëren van de klinische vragen 6
4.1.2 Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM-publicaties 6
4.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen 6
4.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 7
4.1.5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 7
4.1.6 Nazicht door de leescommissie 7
4.2 Adaptatiefase 7
4.3 Implementatiefase 9
4.3.1 Peer review 9
4.3.2 Formuleren van een praktijkconsensus 9
5 Resultaten 10
5.1 Screeningsfase 10
5.1.1 Definiëren klinische vragen 10
5.1.2 Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM-publicaties 11
5.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen 13
5.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 14
5.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie 21
5.1.6 Nazicht door de leescommissie 24
5.2 Adaptatiefase 25
5.3 Implementatiefase 31
5.3.1 Peer review 31
5.3.2 Formuleren van praktijkconsensus 33
6 Discussie 36
6.1 Inzichten 36
6.2 Sterktes en beperkingen 37
7 Conclusie 39
8 Referenties 40
9 Bijlage 44

10 Aanvraag en goedkeuring ethisch comité 49
10.1 Aanvraag ethisch comité 49
10.2 Goedkeuring ethisch comité 51

1 Abstract

Context en doelstelling

De Finse Duodecim richtlijn over de preventie van veneuze trombo-embolie wordt geadapteerd naar de Belgische zorgcontext onder begeleiding van EBM*pratice*Net. Het doel hiervan is een handige en bruikbare richtlijn aan te kunnen bieden aan zorgverleners om zo de preventie van veneuze trombo-embolie te verbeteren in de eerste lijn.

Onderzoeksvragen

In totaal worden er zes onderzoeksvragen opgesteld. In deze masterproef ligt de focus op twee klinische vragen: “Welke medicamenteuze maatregelen zijn effectief in de preventie van veneuze trombo-embolie?” en “Wat zijn de nevenwerkingen van de medicamenteuze behandelingen voor de preventie van veneuze trombo-embolie in de eerste lijn?”.

Mijn collega Yet Ceulemans bespreekt de klinische vragen: “Welke niet-medicamenteuze maatregelen zijn effectief in de preventie van veneuze trombo-embolie in de huisartsenpraktijk?” en “Welke elementen zijn essentieel in de opvolging van preventie van trombo-embolie in de huisartsenpraktijk?”. In de masterproef van Marine D’Haeye vindt u de resultaten van “Wanneer moet de tweede lijn ingeschakeld worden in de preventie van veneuze trombo-embolie?” en “Welke aandoeningen of risicofactoren zijn geassocieerd met veneuze trombo-embolie?”

Methode

Om vanuit een bestaande richtlijn geadapteerde aanbevelingen te verkrijgen, wordt er een uniform proces gevolgd, gebaseerd op de ADAPTE methode. In de screeningsfase zal eerst een toetsing gebeuren van de Finse richtlijn aan de hand van de internationale literatuur. In een tweede fase zullen de geselecteerde aanbevelingen een eventuele adaptatie ondergaan en wordt er een eerste versie opgemaakt. Tot slot wordt in de implementatiefase de richtlijn beoordeeld a.d.h.v. een peer review in seminariegroepen en gebeurt er een eerste toetsing in de eigen opleidingspraktijk.

Resultaten

Uit deze masterproef komen 4 geadapteerde aanbevelingen rond medicamenteuze preventie van VTE en de nevenwerkingen. Een eerste aanbeveling luidt dat de preventie van veneuze trombo-embolie bestaat uit LMWH, fondaparinux of ongefractioneerde heparine. Indien lange termijn profylaxe noodzakelijk is, wordt warfarine aangeraden. De aanbeveling rond aspirine is dat deze niet wordt aangeraden als enige profylactische middel ter preventie van VTE. Er is wel accumulerend bewijs dat aspirine een preventieve rol kan spelen in het opnieuw optreden van een VTE. De aanbeveling na electieve knie- of heupoperatie zegt dat men dan ook dabigatran, rivaroxaban of apixaban kan gebruiken. Deze moleculen kunnen ook gebruikt worden in de secundaire preventie van diep veneuze trombose of longembolie bij een ongecompliceerde patiënt. De laatste aanbeveling rond nevenwerkingen adviseert om de bloedingsrisico’s en andere complicaties in overweging te nemen, wanneer tromboprofylaxe aangewezen is.

Conclusies

Deze masterproef resulteert in een geadapteerde richtlijn met aanbevelingen die een antwoord kunnen bieden op onze klinische vragen rond de preventie van veneuze trombo-embolie.

Trefwoorden ICPC A98 preventie; K94 flebitis/tromboflebitis

Contact laurannededecker@hotmail.com

2 Inleiding

Veneuze trombo-embolie (VTE), waar we zowel een diep veneuze trombose (DVT) als een longembolie (LE) onder verstaan, heeft een incidentie van ongeveer 1 op 1000 volwassenen. (1, 2) Volgens de Intego databank, die is opgemaakt uit gegevens van Vlaamse huisartsenpraktijken, bedroeg de incidentie in 2013 voor longembolie (K93) 0,497/1000 en voor flebitis/tromboflebitis 2,409/1000. (3) Een VTE heeft een belangrijke mortaliteit want 6% van de patiënten die een DVT doormaken en 10% van diegenen die een longembolie krijgen, overlijdt binnen de maand. (2, 4) Bij longembolie kan de mortaliteit zelfs nog veel hoger liggen, aangezien longembolen niet steeds klinisch worden herkend. (5) Naast de hoge mortaliteit is er ook een uitgesproken morbiditeit door post-trombotisch syndroom, bloedingen te wijten aan de antistollingstherapie en de mogelijkheid tot het opnieuw optreden van een VTE. Trombose gaat ook gepaard met een verminderde kwaliteit van leven. (6)

Tijdens onze 7 jarige opleiding wordt er veel aandacht besteed aan de herkenning en behandeling van diep veneuze trombose en longembolie. Bovenstaande cijfers bewijzen echter dat preventie hiervan even belangrijk is. Risicofactoren zijn niet altijd even goed gekend of worden door de huisarts niet goed herkend. Het belang van een goed elektronisch medisch dossier (EMD) mag hier niet onderschat worden. Bovendien moet de kennis van de arts over de risicosituaties en de juiste toepassing van preventiemaatregelen juist zijn. Hiervoor bieden richtlijnen een goede oplossing en optimaal zijn deze goed toepasbaar in de huisartsensetting in Vlaanderen.

De nood om gebruiksvriendelijke richtlijnen ter beschikking te stellen aan de Belgische huisartsen heeft geleid tot het initiatief EBM*practice*Net. Dit voorziet een elektronisch platform met gratis toegang tot evidence based medicine (EBM) guidelines. Sinds 2012 worden de internationaal geaccrediteerde Finse Duodecim richtlijnen stapsgewijs omgezet naar de Belgische situatie. Samen met twee collega HAIO's Yet Ceulemans en Marine D'Haeye ben ik de uitdaging aangegaan om de Finse richtlijn over preventie van een veneuze trombo-embolie te adapteren.

3 Doelstellingen

De richtlijn over de preventie van veneuze trombo-embolie kreeg van de EBM*practiceN*et redactie een negatieve beoordeling op basis van de kwaliteit van de inhoud, de consistentie tussen de aanbeveling en de inhoud en/of de toepasbaarheid ervan in de Belgische zorgcontext. In dit adaptatieproces volgen we nauwgezet de stappen beschreven in de "Adaptatie Duodecim Richtlijn"(7) geschreven op basis van het Adapte Framework (8). Het doel van deze masterproef is om een praktische, bruikbare richtlijn te ontwikkelen voor de huisarts en hierdoor de zorg en de preventie van veneuze trombo-embolie voor patiënten uit de eerste lijn te optimaliseren.

4 Materialen en methoden

Voor een correcte adaptatie van een richtlijn doorloopt men drie fasen. Men begint met een screeningsfase waarin er op basis van onze onderzoeksvragen gezocht wordt naar goede referentie literatuur. Deze wordt getoetst aan de hand van het AGREE model. De aanbevelingen uit de Finse richtlijn worden vergeleken met de nieuwe evidentie. Tijdens de adaptatiefase worden vervolgens de aanbevelingen die geselecteerd zijn voor aanpassing herschreven. Men maakt een eerste versie op. De laatste fase is voorbehouden voor de implementatie van de nieuwe richtlijn. Eerst wordt deze beoordeeld tijdens een peer review. Indien nodig worden nog enkele aanbevelingen veranderd en brengen we de richtlijn naar onze opleidingspraktijk. Aan de hand van een casus kijkt men of de richtlijn correct wordt toegepast en wordt een praktijkconsensus opgemaakt.

4.1 Screeningsfase

In de screeningsfase is het de bedoeling om vanuit de Duodecim richtlijn de kernaanbevelingen te selecteren en deze te vergelijken met de literatuur. Eerst stellen we goede klinische vragen op om de inhoud van de richtlijn te bepalen en om een basis te vormen voor een goede literatuurstudie. De gevonden literatuur wordt eerst gescreend en indien ze een goede bron blijkt, wordt haar evidentie uitvoerig nagekeken. De nieuwe informatie wordt vergeleken met die van de Duodecim en zo wordt beslist of de bestaande kernaanbevelingen van de Duodecim aanpassingen vereisen.

Het hele werkproces wordt hierbij genoteerd in een gestructureerde matrix, zodat dit op een uniforme en overzichtelijke manier gebeurt (Bijlage 1).

4.1.1 Definiëren van de klinische vragen

Een goede richtlijn geeft een antwoord op de klinische vragen die een arts zich stelt tijdens een consultatie. De klinische vragen worden opgesteld aan de hand van de PIPOH-elementen. Hier staat de P voor ‘patient population / disease characteristics’, I voor ‘intervention(s) of interest’, P voor ‘professionals targeted by the guideline’, O voor ‘outcomes and endpoints to be taken into consideration’ en H voor ‘healthcare setting and context’. Het is belangrijk de PIPOH-elementen goed te definiëren want zij bepalen ook waarover de richtlijn zal gaan.

4.1.2 Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM-publicaties

Na het vertalen van onze klinische vragen naar duidelijke Medical Subject Headings (MESH) termen, wordt een literatuurstudie uitgevoerd in de volgende databanken: Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), NHS guideline finder en Trip Database. Aanvullend doorpluizen we ook de Belgische bronnen via het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), de Hogere Gezondheidsraad (HGR), Minerva, Farmaka, het Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutisch Informatie (BCFI) en Domus Medica. Het bepalen van in- en exclusiecriteria vergemakkelijkt onze zoektocht. De focus gaat specifiek uit naar andere relevante richtlijnen.

4.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen

Om de uitgebreide lijst van richtlijnen te reduceren, worden de gevonden richtlijnen aan een eerste screening onderworpen. Een extra prioriteit wordt ook gegeven aan richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit. Een korte toetsing aan de hand van 3 vragen uit de AGREE II (8) tool toont of de richtlijnen van goede kwaliteit zijn.

4.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

De volgende fase bestaat uit verschillende stappen om na te gaan of de geselecteerde richtlijnen van goede waarde zijn. Men vergelijkt met de huidige literatuur of de informatie nog courant is, men beoordeelt of men op een juiste manier conclusies trekt vanuit de evidentie en tenslotte of de gevormde aanbevelingen ook toepasbaar zijn in België.

4.1.4.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

Elke HAIO beoordeelt aan de hand van het AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (8)) instrument de gevonden richtlijnen. De richtlijn wordt beoordeeld op 23 items van verschillende domeinen zoals onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing en onafhankelijkheid van de opstellers. Nadat elk item een score kreeg op een zevenpuntenschaal, wordt een algemeen oordeel gegeven.

4.1.4.2 Inventariseren van de inhoud van de aanbevelingen

Van elke richtlijn, zowel de gescreende als de oorspronkelijke Duodecim richtlijn, worden de kernaanbevelingen geselecteerd. Ook de gebruikte evidentie en hun graad van aanbeveling worden gestructureerd in de matrix (bijlage 1) genoteerd zodat gelijkenissen of eventuele verschillen snel opvallen.

4.1.4.3 Waardering van de aanbeveling op courantheid

Het is belangrijk na te gaan of de gebruikte evidentie recent en up-to-date is. Vooral de publicatiedatum van de gebruikte evidentie nakijken is belangrijk evenals het controleren of er een update beschikbaar is. Zo nodig wordt er via een nieuw literatuuronderzoek gezocht naar recentere systematic reviews voor de opgestelde klinische vragen.

4.1.4.4 Waardering van de aanbeveling op samenhang

Er wordt nagekeken of de schrijvers van de richtlijn een juiste samenvatting en interpretatie hebben gemaakt vanuit de evidentie. Vervolgens wordt nagekeken of er een logische samenhang is tussen de gemaakte samenvatting en de opstelling van de aanbeveling. Het is belangrijk dat dit proces op een coherentie manier gebeurd is.

4.1.4.5 Waardering van de aanbeveling op toepasbaarheid

Tenslotte wordt geëvalueerd of de aanbevelingen hier in België toepasbaar zijn. Men kijkt met aandacht naar de terugbetalingsmodaliteiten en naar onze klinische setting. Deze moeten er zich toe lenen om de aanbeveling te kunnen uitvoeren.

4.1.5 Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Met de achtergrondkennis die we nu vergaard hebben, wordt beslist of de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn al dan niet aangepast moeten worden.

4.1.6 Nazicht door de leescommissie

Een leescommissie van EBM*practice*Net controleert de verzamelde gegevens en geeft eventuele opmerkingen en stuurt ons proces tijdig bij.

4.2 Adaptatiefase

De tijd is aangebroken om de duodecimaanbevelingen te adapteren en een eerste versie op te maken. De aanbevelingen die in de voorgaande stappen een duidelijke discrepantie toonden tussen de gevonden evidentie in de referentierichtlijnen en de oorspronkelijke aanbeveling worden

aangepast. Bij elke kernaanbeveling wordt ook de evidentie beschreven die tot deze conclusie heeft geleid. Extra aanvullende informatie om de aanbeveling correct toe te passen wordt mee beschreven. Eventuele bemerkingen in verband met een goede uitvoering worden ook meegenomen in de eerste versie.

Vervolgens krijgt ook elke aanbeveling een GRADE mee. GRADE is een methode om op een uniforme manier weer te geven hoe sterk de aanbeveling is en hoe goed de kwaliteit is van de achterliggende evidentie. Een letter geeft de kwaliteit van het bewijs weer en de cijfercode de mate waarin het aanbevolen wordt. (9)

Graden van aanbeveling		**Voordelen vs nadelen en risico's**	**Methodologische kwaliteit van de studies**	**Implicaties**
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Figuur 1: Samenvattende tabel GRADE(7)

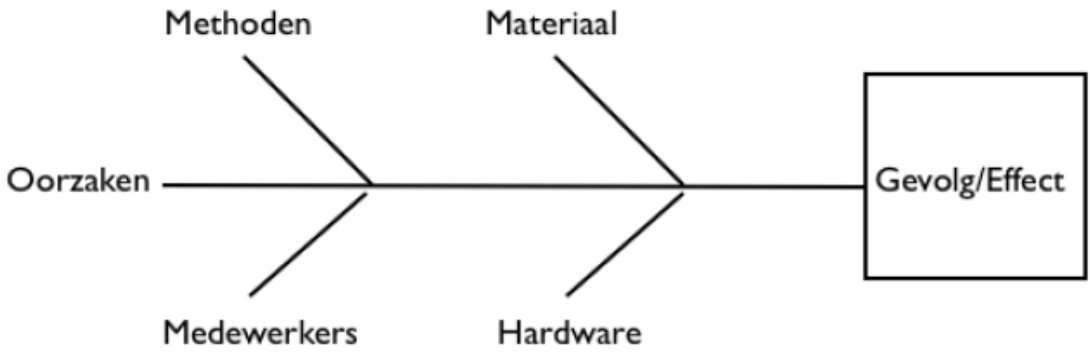
4.3 Implementatiefase

4.3.1 Peer review

In deze laatste fase wordt de richtlijn voorgelegd aan 3 seminariegroepen, die de doelgroep van gebruikers zijn. De bevraging gebeurde via een online enquête platform na een korte presentatie in de seminariegroepen. De deelnemers werden per aanbeveling gevraagd hoe toepasbaar ze de aanbeveling vonden in onze Belgische zorgcontext aan de hand van een Likert-schaal (Heel moeilijk toepasbaar - moeilijk toepasbaar – neutraal - eerder toepasbaar - makkelijk toepasbaar). Ook werd gepeild naar hun kennis over deze aanbevelingen. Ten slotte werden de opmerkingen van deze groepen verwerkt en eventuele aanpassingen werden doorgevoerd.

4.3.2 Formuleren van een praktijkconsensus

Vervolgens volgt er een toetsing in de eigen opleidingspraktijk. Eerst wordt er in de praktijk informatie verstrekt rond het doel en de praktische uitvoering van de praktijkconsensus. Het onderwerp wordt afgelijnd rond de medicamenteuze preventie van veneuze trombo-embolie. Aan de hand van een casus wordt geanalyseerd hoe de praktijk nu handelt. Vervolgens worden afwijkingen ten opzichte van de richtlijn genoteerd en beargumenteerd. Aan de hand van een visgraatanalyse bekijken we wat de problemen zijn om de richtlijn correct uit te voeren. Tenslotte komen we gezamenlijk tot een aangepaste, correcte aanpak voor dit probleem.



Figuur 2: Visgraatanalyse

5 Resultaten

5.1 Screeningsfase

5.1.1 Definiëren klinische vragen

In de richtlijn over de preventie van veneuze trombo-embolie komen er duidelijke enkele grote thema's aan bod. Zo zijn de grote thema's van onze richtlijn de risicofactoren voor een veneuze trombo-embolie en welke preventieve maatregelen bij deze risicogroepen getroffen moeten worden. Vervolgens vinden we in het thema preventie meerdere subthema's: niet-medicamenteuze maatregelen, medicamenteuze maatregelen, nevenwerkingen van medicamenteuze maatregelen, indicatie voor verwijzing en essentiële elementen in de opvolging. Elke HAIO krijgt twee subthema's toebedeeld. Aan de hand van de gevonden PIPOH elementen worden de klinische vragen geformuleerd.

1) Welke medicamenteuze maatregelen zijn effectief in de preventie van veneuze trombo-embolie?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	risicopopulatie veneuze trombo-embolie	
Interventions	medicamenteuze maatregelen	niet medicamenteuze maatregelen
Professionals	artsen	
Outcomes	veneuze trombo-embolie	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk	

2) Wat zijn de nevenwerkingen van de medicamenteuze behandelingen voor de preventie van veneuze trombo-embolie in de eerste lijn?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënten die preventieve medicamenteuze behandeling ondergaan voor veneuze trombo-embolie	
Interventions	medicamenteuze behandeling	
Professionals	artsen	
Outcomes	nevenwerkingen	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk	

3) Welke niet-medicamenteuze maatregelen zijn effectief in de preventie van veneuze trombo-embolie in de huisartsenpraktijk?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	risicopopulatie veneuze trombo-embolie	
Interventions	niet medicamenteuze maatregelen	medicamenteuze maatregelen
Professionals	artsen	
Outcomes	veneuze trombo-embolie	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk	

4) Welke elementen zijn essentieel in de opvolging van preventie van trombo-embolie in de huisartsenpraktijk?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	risicopopulatie voor veneuze trombo-embolie in de huisartsenpraktijk	
Interventions	anamnese/KO, INR controleren	
Professionals	artsen	
Outcomes	veneuze trombo-embolie	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk	

5) Wanneer moet de tweede lijn ingeschakeld worden in de preventie van veneuze trombo-embolie?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	patiënt huisartsenpraktijk	
Interventions	(doorverwijzing) symptomen longembolie, opstart specialistische therapie	
Professionals	huisarts	
Outcomes	(veneuze trombo-embolie) mortaliteit/morbiditeit	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk	

6) Welke aandoeningen of risicofactoren zijn geassocieerd met veneuze trombo-embolie?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	algemene populatie	
Interventions	aanwezigheid risicofactor of aandoening	
Professionals	/	
Outcomes	ontwikkeling van veneuze trombo-embolie	
Healtcare Setting	huisartsenpraktijk	

5.1.2 Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM-publicaties

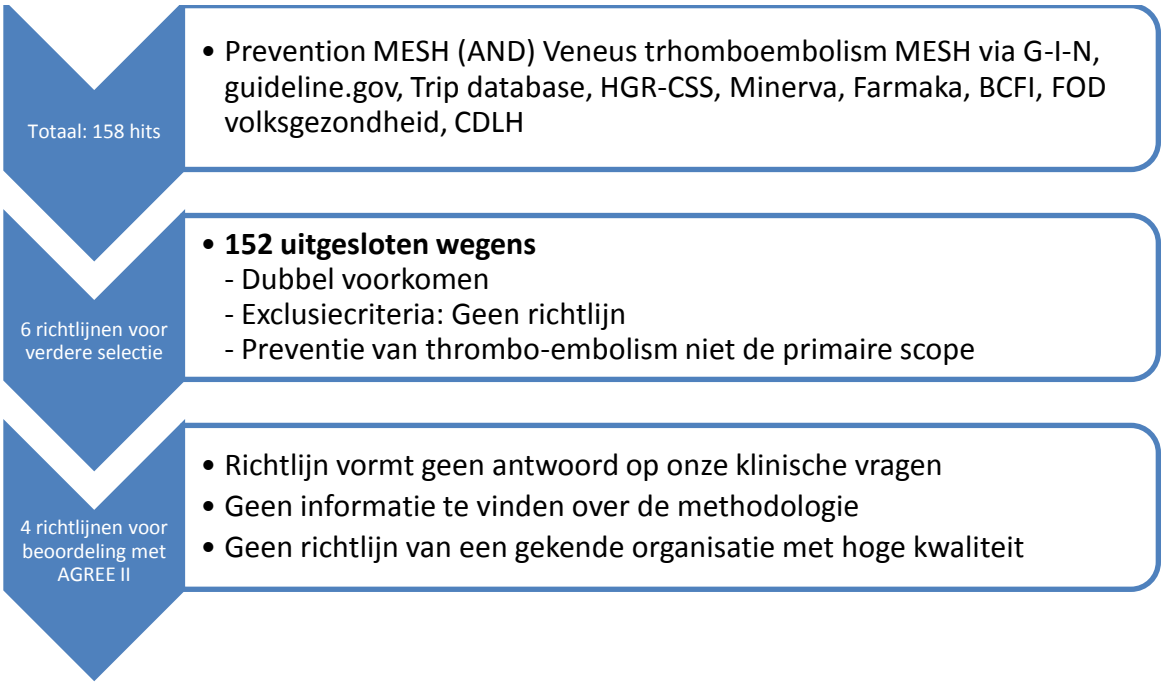
Onze inclusie- en exclusiecriteria zijn publicatiedatum (na 2008), taal (enkel Engels, Nederlands en Frans), setting (eerste lijn), type (guideline), beschikbaarheid en of de inhoud een antwoord biedt op onze klinische vragen.

De resultaten van die zoektocht vindt u in tabel 1.

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	"Venous thromboembolism"	22	Publicatiedatum:vanaf 2008 Volledige tekst beschikbaar Taal: Nederlands, Frans, Engels Relevantie: op basis van titel en abstract of inhoud ook preventie van veneuze trombo-embolie dekt	22-dec.-15
Guideline.gov	"Prevention" AND "Venous thromboembolism"	75	Publicatiedatum:vanaf 2008 Relevantie: op basis van titel en abstract of inhoud ook preventie van veneuze trombo-embolie dekt Setting: Eerste lijn	22-dec.-15
Trip Database	"Venous thromboembolism"	8	Publicatiedatum:vanaf 2008 Relevantie: op basis van titel en abstract of inhoud ook preventie van veneuze trombo-embolie dekt Type: Guideline	22-dec.-15
HGR-CSS	"Veneuze trombo-embolie"	4	Relevantie: op basis van titel en abstract of inhoud ook preventie van veneuze trombo-embolie dekt	22-dec.-15
Minerva	"Veneuze trombo-embolie"	24	Relevantie: op basis van titel en abstract of inhoud ook preventie van veneuze trombo-embolie dekt Type: Guideline Setting: Eerste lijn	22-dec.-15
Farmaka	"Veneuze trombo-embolie"	1	Relevantie: op basis van titel en abstract of inhoud ook preventie van veneuze trombo-embolie dekt. Vooral primaire preventie	22-dec.-15
Bcfi	"Prevention" AND "Venous thromboembolism"	3	Publicatiedatum:vanaf 2008 Relevantie: op basis van titel en abstract of inhoud ook preventie van veneuze trombo-embolie dekt	22-dec.-15
FOD Volksgezondheid	"Prevention" AND "Venous thromboembolism"	11	Publicatiedatum:vanaf 2008 Relevantie: op basis van titel en abstract of inhoud ook preventie van veneuze trombo-embolie dekt Type: Guideline Setting: Eerste lijn	22-dec.-15
cdlh.be	"Prevention" AND "Venous thromboembolism"	20	Publicatiedatum:vanaf 2008 Relevantie: op basis van titel en abstract of inhoud ook preventie van veneuze trombo-embolie dekt Type: Guideline Setting: Eerste lijn	22-dec.-15
	Totaal hits	158		

Tabel 1 Resultaten literatuurstudie

5.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen



Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie-jaar
Prevention and management of venous thromboembolism (10)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Great Britain	2010 update 2014
Venous thromboembolism – reducing the risk (11)	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	United Kingdom	2010 update 2015
Diep veneuze trombose en longembolie (12)	Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)	Nederland	2015
Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis (13)	American College of Chest Physicians (ACCP)	Amerika	2012

Uiteindelijk wordt beslist om de NHG richtlijn en de ACCP richtlijn toch niet mee te nemen ondanks hun goede kwaliteit. Vooral om dat de scope van deze richtlijnen zich meer focust op de diagnose en behandeling van VTE, waarbij de preventie maar een zeer beperkt deel is.

5.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

De waardering van de geselecteerde richtlijnen gebeurt volgens de 5 stappen beschreven in de methodologie. De volledige resultaten hiervan vindt u terug in de matrix (bijlage 1). Ik bespreek hieronder beknopt de gevonden informatie omtrent mijn klinische vragen. Per klinische vraag bespreek ik de aanbevelingen van zowel de Duodecim richtlijn als van onze referentie richtlijnen NICE en SIGN.

1) Klinische vraag: Welke medicamenteuze maatregelen zijn effectief in de preventie van veneuze trombo-embolie?

Kernaanbeveling 1

- ✓ Duodecim richtlijn: Prevention of venous thromboembolism

Aanbeveling:
The prevention of venous thromboembolism (VTE) consists of low molecular weight heparin (LMWH) and warfarin if long-term prophylaxis is indicated.

- ✓ SIGN-richtlijn: Prevention and management of venous thromboembolism: A national clinical guideline

Aanbeveling:



When the assessment of risk favours use of thromboprophylaxis, unfractionated heparin, low molecular weight heparin or fondaparinux should be administered.

Aanvullende informatie:
Deze boodschap wordt sterk aanbevolen (GRADE A). Volgens een systematische review van de Cochrane Database uit 2008 (14) geeft de toevoeging van een medicamenteus profylactisch middel ten opzichte van enkel compressietherapie een significante reductie in zowel symptomatische DVT als LE.
Op basis van 5 meta-analyses is er sterke evidentie voor de werkzaamheid van farmacologische tromboprofylaxe. (15-19) Er is een duidelijk verbetering in de preventie van VTE, met als nadeel een stijging van het bloedingsrisico. Een andere Cochrane review van 2009 geeft gelijkaardige resultaten. (20)
Er zijn wel enkele voordelen voor het gebruik van heparine van laag moleculair gewicht (LMWH). Zo geeft LMWH volgens een meta-analyse minder kans op heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT) dan ongefractioneerde heparine. (21) Een andere bron bevestigt dat LMWH een betere werkzaamheid heeft dan ongefractioneerde heparine (UFH) en dat men minder vaak haemotomen ziet op de injectieplek. (19)

Aanbeveling:



After a first episode of proximal limb deep vein thrombosis or pulmonary embolism, treatment with a vitamin K antagonist should be continued for at least three months.

Aanvullende informatie:
In 4 systematische reviews met een evidentie niveau van 1++ of 2+ (zie bijlage 4 evidentieniveau SIGN) hebben de duur van antistollingstherapie met een vitamine K-antagonist (VKA), hoofdzakelijk warfarine, na een episode van DVT of LE onder de loep genomen. (22-25) Het risico op een recidief VTE blijft laag zolang het medicatiegebruik wordt voortgezet, maar is er een onvermijdelijk verhoogd risico op bloedingen.
In the DURAC 1 studie uitgevoerd in 1999 was bij patiënten met een eerste episode van VTE, de behandeling met een VKA gedurende 6 maanden geassocieerd met een verminderd risico op een recidief VTE vergeleken met een behandeling gedurende 6 weken. Dit verminderd risico was er zowel na 2 jaar als na 6 jaar follow-up, en dit zonder een statistisch significante stijging van het bloedingsrisico. (26, 27)

- ✓ NICE-richtlijn: Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital

Aanbeveling:

- Offer pharmacological VTE prophylaxis to general medical patients assessed to be at increased risk of VTE (see section 2.2.1). Choose any one of:
  - fondaparinux sodium
  - LMWH*
  - UFH (for patients with renal failure).

  Start pharmacological prophylaxis as soon as possible after risk assessment has been completed. Continue until the patient is no longer at increased risk of VTE.

Aanvullende informatie:
De gegevens komen uit 13 RCT's die elk individueel kritisch beoordeeld werden als zijnde van zeer goede kwaliteit of zijn afkomstig van systematische reviews van RCT's met een zeer goede kwaliteit (level 1+ of 1++) (zie bijlage 5 voor evidentie niveaus NICE).

Voor internistische patiënten komt alleen het gebruik van LMWH naar boven als statisch significant voor het verminderen van het risico op diep veneuze trombose in vergelijking met geen profylaxe. De effectiviteit van fondaparinux en UFH was niet statisch significant. Het is onduidelijk of dit komt door de grootte van de onderzochte populatie. Hoe dan ook kan hun werkzaamheid worden afgeleid vanuit de studies met chirurgische patiënten. Hoewel UFH zelden wordt gebruikt is het een goed alternatief bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er werd gekozen om ook alternatieve tromboprofylactische opties op te lijsten zodat patiënt gebonden factoren mee in overweging genomen kunnen worden in de keuze van een profylactisch middel.

Kernaanbeveling 2

- ✓ Duodecim richtlijn: Prevention of venous thromboembolism

Aanbeveling:
Aspirin is mainly used for the prevention of arterial occlusion, but there is accumulating evidence on aspirin and statins in preventing recurrence of venous thromboembolism and pulmonary embolism.

Aanvullende informatie:
Een Cochrane review uit 2014 (28) includeerde de JUPITER trial die 17 802 patiënten onderzocht naar de veiligheid en efficiëntie van rovustatine op lange termijn. Rosuvastatine reduceerde de incidentie van alle VTE bij mannen en bij patiënten tussen de 50 en 69 jaar oud. De incidentie van VTE verminderde niet bij vrouwen en bij patiënten in de leeftijdscategorie van 70 tot 97 jaar.

- ✓ SIGN-richtlijn: Prevention and management of venous thromboembolism: A national clinical guideline

Aanbeveling:

C **Aspirin is not recommended as the sole pharmacological agent for VTE prophylaxis in medical patients.**

C **Neither aspirin nor statin is recommended for the prevention of recurrent VTE after discontinuation of VKA therapy.**

Aanvullende informatie:
Een studie van Watson et al. (29) (evidentie niveau level 1+) zegt dat aspirine vaak gebruikt wordt in de preventie van MI bij de oudere populatie. Aspirine vermindert het risico op VTE bij hoog-risico patiënten met 25%, met meer bloedingen.
Een meta-analyse waar de resultaten van 53 RCT's worden gecombineerd (30, 31) en de Pulmonary Embolism Prevention (PEP) studie (32) toonden geen significante reductie in de totale mortaliteit, terwijl een significante stijging van majeure bloedingen werd bevestigd. Er was een significante daling van fatale longembolen, met een number needed to treat (NNT) van 250. Deze meta-analyses toonden ook aan dat patiënten die zowel aspirine kregen als LMWH een non-significante trend vertonen naar betere werkzaamheid voor de preventie van VTE, en een verhoogd risico hebben op bloedingen.
Volgens Hoven et al. in 2006 (33) is de werkzaamheid van aspirine in het voorkomen van VTE inferieur ten opzichte van VKA of LMWH in alle bestudeerde situaties. Evidentie ontbreekt om de werkzaamheid van aspirine in de preventie van VTE na het stopzetten van de VKA therapie.
Sommige studies (34, 35) suggereren dat statines geassocieerd zijn met een vermindering van de incidentie van VTE. In een grote RCT uit 2009 (36) werden er bij ouderen minder events van VTE vastgesteld bij inname van rosuvastatine vergeleken met placebo. Er zijn geen cijfers beschikbaar die ondersteunen dat statines inderdaad het risico verminderen op het voorkomen van een VTE na het stopzetten van VKA therapie.

- ✓ NICE-richtlijn: Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital

Aanbeveling:

- Do not regard aspirin or other antiplatelet agents as adequate prophylaxis for VTE.

Aanvullende informatie:
De gegevens komen uit RCT's die elk individueel kritisch beoordeeld werden als zijnde van zeer goede kwaliteit of zijn afkomstig van systematische reviews van RCT's met zeer goede kwaliteit (level 1+ of 1++).

Voor aspirine is aangetoond dat zij voordelen opleveren voor patiënten met arterieel vaatlijden bij een dosis van 75mg/d. Met deze dosis heeft aspirine een minimaal antitrombotisch effect. Zelfs met hoge dosissen (300mg/d) is het minder effectief dan standaard farmacologische methoden in het verminderen van het risico op VTE vorming.
Er zijn geen trials om de werkzaamheid van aspirine te controleren voor de profylaxe van VTE.
Patiënten die al aspirine nemen voor andere reden moeten bij een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie andere profylactische maatregelen krijgen zoals LMWH of fondaparinux nadat het bloedingsrisico geëvalueerd is.

Kernaanbeveling 3

- ✓ Duodecim richtlijn: Prevention of venous thromboembolism

Aanbeveling:
The following anticoagulants may be used in special cases: dabigatran, rivaroxaban or apixaban (oral agents for use after elective knee and hip replacement surgery) Rivaroxaban may also be used for secondary prevention of venous thromboembolism and pulmonary embolism in an uncomplicated patient.

Aanvullende informatie:
Directe trombine inhibitoren (ximelagatran, dabigatran and desirudin)kunnen even effectief zijn als LMWH en vitamine K antagonisten in de preventie van majeure veneuze trombo-embolie in totale heup of knie vervanging, maar lijkt een hogere mortaliteit en meer bloedingen te tonen dan LMWH (graad van evidentie C).

- ✓ SIGN-richtlijn: Prevention and management of venous thromboembolism: A national clinical guideline

Aanbeveling:

A **Patients undergoing total hip replacement or total knee replacement surgery should receive pharmacological prophylaxis** *(with low molecular weight heparin, fondaparinux, rivaroxaban or dabigatran)* **combined with mechanical prophylaxis unless contraindicated**.

Aanvullende informatie:
Er is sterke evidentie (level 1 ++) dat farmacologische profylaxe het risico op VTE verminderd bij patiënten die een totale heup of knie prothese krijgen of bij patiënten met een heup fractuur (37, 38).
De RECORD studies (evidentie niveau 1+) (39-41) toonden aan dat rivaroxaban een grotere efficiëntie had in het voorkomen van DVT vergeleken met enoxaparin bij een operatie voor een totale knie en heup prothese, met verlengde profylaxe van 35 dagen bij een totale heup prothese en 14 dagen bij een totale knie prothese.
De RE-NOVATE studie (42), een non-inferior RCT uit 2011, vond dat dabigatran etexilaat een gelijkaardig veiligheidsprofiel had als enoxaparin in totale heup prothese en even effectief was voor primaire eindpunten, namelijk VTE of sterfte. De RE-MODEL studie (43) vond dezelfde resultaten voor de totale knie prothese. Een meta-analyse (44) die deze twee studies includeerde plus een derde studie die dabigatran etexilaat met enoxaparine vergeleek bevestigde dat er geen significante verschillen waren in de uitkomst analyse.

- ✓ NICE-richtlijn: Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital

Aanbeveling:

Orthopaedic- elective hip replacement

- Offer combined VTE prophylaxis with mechanical and pharmacological methods to patients undergoing **elective hip replacement surgery**:
  - Start mechanical VTE prophylaxis at admission. Choose any one of the following, based on individual patient factors:
    - anti-embolism stockings (thigh or knee length), used with caution (see section 2.2.3.1)
    - foot impulse devices
    - intermittent pneumatic compression devices (thigh or knee length)

    Continue mechanical VTE prophylaxis until the patient no longer has significantly reduced mobility.
  - Provided there are no contraindications, start pharmacological VTE prophylaxis after surgery. Choose any one of:
    - dabigatran etexilate, starting 1-4 hours after surgery*
    - fondaparinux sodium, starting 6 hours after surgical closure provided haemostasis has been established
    - LMWH, starting 6–12 hours after surgery
    - rivaroxaban, starting 6-10 hours after surgery$
    - UFH (for patients with renal failure), starting 6–12 hours after surgery.

Aanbeveling totale knie prothese: idem

Aanvullende informatie:
De aanbeveling is gebaseerd op 72 RCT's, waarvan de meeste hun data uit systematische reviews hebben gehaald. 8 systematische reviews includeerde ook RCT's met patiënten die een operatie voor totale heup prothese ondergingen. Voor totale knie prothese werden 23 RCT's gebruikt. 7 systematic reviews includeerde RCT's over patiënten die een totale knie prothese ondergingen. Al de RCT's werden individueel bekritiseerd en kregen een beoordeling dat ze van hoge kwaliteit waren (level 1+ of level 1++). De kwaliteit van de evidentie is over het algemeen goed. Deze 72 RCT's geven evidentie over tromboprofylaxe tussen 7 en 21 dagen, waarvan er 46 gebruikt werden in het netwerk meta-analyse. De overige 25 werden niet geïncludeerd in het netwerk analyse omdat ze geen interventie bevatten die gelinkt waren met de analyse. Ter toevoeging waren er nog 9 studies die onderzochten naar langere duur van tromboprofylaxe gedurende 28 tot 35 dagen.
Voor een totale knieprothese worden dezelfde producten aanbevolen. Deze moeten gecontinueerd worden voor 10-14 dagen afhankelijk van het gekozen product.
Er moet rekening gehouden worden met het risico op bloedingen post operatief en afgewogen worden tegen het risico voor een VTE. Uit hun economisch model komt dat het verlies van kwaliteit van leven door majeure bloeding overschreden wordt door de gewonnen kwaliteit van leven door medicamenteuze profylaxe.

2) Klinische vraag: Wat zijn de nevenwerkingen van de medicamenteuze behandelingen voor de preventie van veneuze trombo-embolie in de eerste lijn?

Kernaanbeveling 4

- ✓ Duodecim richtlijn: Prevention of venous thromboembolism

Geen kernaanbevelingen hieromtrent.

Aanvullende informatie:
Vroege trombocytopenie (1-2 dagen na heparine toediening) is goedaardig en transient. Ernstige heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT II) activeert de bloedplaatjes en veroorzaakt endotheel schade met hierop volgend vasculaire trombusvorming. Dit kan ongeveer 5-10 dagen na toediening van heparine voorkomen. Doorverwijzing naar de hematoloog voor diagnose en behandeling is dan altijd aangewezen.
Het lijkt erop dat heparine geïnduceerde trombocytopenie en ook HIT gecompliceerd door een veneuze trombo-embolie bij postoperatieve patiënten minder voorkomt bij gebruik van LMWH als tromboprofylaxe vergeleken met UFH (graad van evidentie B).

- ✓ SIGN-richtlijn: Prevention and management of venous thromboembolism: A national clinical guideline

Aanbeveling:

D	**In choosing pharmacological thromboprophylaxis the risks of bleeding and other complications need to be considered alongside the likely benefits.**

Aanvullende informatie:
Een systematische review uit 2006 (45) van goede kwaliteit (level 1++) analyseerde 33 RCT's die in totaal 33 813 patiënten bevatten die farmacologische profylaxe ondergingen na majeure algemene chirurgie. Gezien de voordelen op vlak van preventie van VTE en de lage bloedingsratio geassocieerd met het gebruik van LMWH en UFH is het aangewezen deze medicatie als methode voor tromboprofylaxe te overwegen bij algemene chirurgie.

Aanbeveling:

A	**To minimise the incidence of HIT, LMWH should be used in preference to UFH.**

Aanvullende informatie:
De incidentie van HIT is hoger bij chirurgische patiënten vergeleken met algemeen medische patiënten en obstetrische patiënten. (46)
LMWH zijn geassocieerd met een lagere incidentie van HIT vergeleken met UFH. (21)

- ✓ NICE-richtlijn: Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital

Aanbeveling:

- ➢ Assess all patients for risk of bleeding before offering pharmacological VTE prophylaxis*. Do not offer pharmacological VTE prophylaxis to patients with any of the risk factors for bleeding shown in **Box 2**, unless the risk of VTE outweighs the risk of bleeding.

Box 2 in bijlage 2

Aanvullende informatie:
De afweging moet altijd gemaakt worden tussen de potentiële voordelen van profylaxe om een VTE te voorkomen tegen de mogelijk schade die profylaxe met zich mee kan brengen (grote bloeding, beroerte, fatale bloeding).
Er moet ook rekening gehouden worden met de product specifieke eigenschappen van medicamenteuze profylaxe aangezien elke product een andere half waarde tijd heeft.
De overweging is natuurlijk telkens anders afhankelijk van de patiënt die we voor ons hebben bv post partum, acuurt coronair syndroom, majeure trauma. Het kosten-effictiviteitsmodel van NICE houdt rekening met mogelijk nevenwerkingen van medicatie zoals bloedingen, beroerte, HIT, ….

5.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie

1) Klinische vraag: Welke aandoeningen of risicofactoren zijn geassocieerd met veneuze trombo-embolie?

Aanbeveling Duodecim	Adapteren?	Informatie geselecteerd voor aanbeveling	Toelichting
In addition to hereditary (intrinsic) factors there are extrinsic factors and conditions that predispose a person to VTE: • previous venous thrombosis in any part of the body (e.g. upper extremity thrombosis • portal vein thrombosis, mesenteric venous thrombosis or cerebral venous sinus thrombosis • dehydration • heart failure and inactivity • stroke, paralysis • malignancy • severe infections • severe pulmonary disease • inflammatory bowel and rheumatic diseases • nephrotic syndrome and protein-losing enteropathies • immobilization > 3 days (plaster cast) or extended inactivity (e.g. long air travel) • hormonal contraception or replacement therapy, adjuvant hormonal treatment for cancer, tamoxifen • pregnancy, labour and up to 6 weeks post partum • surgical procedures (especially those directed to the pelvic floor, abdominal region or bones, as well as cancer surgery) and tissue damage • repeated minor trauma (contact sports) • spinal injury • polycythaemia vera, essential thrombocythaemia, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, myeloma • asparaginase medication • venous insufficiency • obesity • smoking • clozapine medication • central venous catheter.	Ja, lichte aanpassing	(10, 11, 47, 48)	Al heel veel risicofactoren in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. Zowel de NICE richtlijn als de folia hebben nog enkele relevante risicofactoren. Deze worden aan de lijst toegevoegd.

2) Klinische vraag: Welke niet-medicamenteuze maatregelen zijn effectief in de preventie van veneuze trombo-embolie?

Aanbeveling Duodecim	Adapteren?	Informatie geselecteerd voor aanbeveling	Toelichting
The prevention of venous thromboembolism (VTE) consists of early mobilisation, compression bandages or anti-embolism stockings.	Ja, lichte adaptatie	(10, 11)	Hydratatie wordt toegevoegd aangezien die zowel in SIGN als NICE wordt aanbevolen. Er worden drie mechanische methoden vermeld, gelijkaardig als in SIGN en NICE, deze worden bovendien ook in de DUODECIM vermeld.
Compression bandages or anti-embolism stockings are the most common and easiest mechanical methods of thromboprophylaxis, and are sometimes sufficient as the sole method of prophylaxis in patients with a low thrombosis but a high bleeding risk. Evidence of their benefit exists in surgical and obstetric patients but not in haematological patients. Pneumatic compression devices and venous foot pumps offer similar benefit.	Geen adaptatie	(10, 11)	Onze evidentie vermeldt gelijkaardige informatie. Kernaanbeveling wordt niet aangepast.

3) Klinische vraag: Welke medicamenteuze maatregelen zijn effectief in de preventie van veneuze trombo-embolie?

Aanbeveling Duodecim	Adapteren?	Informatie geselecteerd voor aanbeveling	Toelichting
The prevention of venous thromboembolism (VTE) consists of low molecular weight heparin (LMWH) and warfarin if long-term prophylaxis is indicated.	Ja	(10, 11, 49)	Zinsconstructie is verwarrend. NICE vermeldt ook nog de mogelijkheid van fondaparinux en ongefractioneerde heparine
Aspirin is mainly used for the prevention of arterial occlusion, but there is accumulating evidence on aspirin and statins in preventing recurrence of venous thromboembolism and pulmonary embolism.	Ja	(10, 11, 29, 47, 50-52)	Kernaanbeveling kan voor verwarring zorgen. Er is nog niet genoeg evidentie om aspirine als correct alternatief naar voor te schuiven. Dit wordt ook in zowel NICE als SIGN niet aanbevolen.
The following anticoagulants may be used in special cases: dabigatran,	Ja, lichte aanpassing	(10, 11, 42, 53-55)	Lichte wijziging van zinsconstructie om de

rivaroxaban or apixaban (oral agents for use after elective knee and hip replacement surgery). Rivaroxaban may also be used for secondary prevention of venous thromboembolism and pulmonary embolism in an uncomplicated patient.			aanbeveling duidelijker te maken. In de Belgische zorgcontext zijn de drie NOAC's terugbetaald voor secundaire preventie.

4) Klinische vraag: Wat zijn de nevenwerkingen van de medicamenteuze behandelingen voor de preventie van veneuze trombo-embolie in de eerste lijn?

Aanbeveling Duodecim	Adapteren?	Informatie geselecteerd voor aanbeveling	Toelichting
Geen kernaanbeveling in Duodecim	Ja	(10, 11)	Gezien de nevenwerkingen, vinden we het toch belangrijk hier een kernaanbeveling op te stellen

5) Klinische vraag: Welke elementen zijn essentieel in de opvolging van preventie van trombo-embolie in de huisartsenpraktijk?

Aanbeveling Duodecim	Adapteren?	Informatie geselecteerd voor aanbeveling	Toelichting
Idiopathic VTE (no identified risk factors) is three times more likely to recur than provoked VTE (risk factors present). Indefinite treatment is therefore often recommended after idiopathic VTE.	Ja	Folia 2008 (10-12)	Onze bronnen leggen iets meer nuance in deze aanbeveling.
If VTE develops without any provoking factors in a patient aged less than 50 years, tests for hereditary coagulation disorders are indicated to facilitate the choice of treatment duration (indefinite or temporary).	Nee, geen adaptatie	(10)	Onze evidentie onderbouwt deze kernaanbeveling
A patient who has a previous history of VTE, or is otherwise predisposed to thrombus formation, must be given guidance regarding high risk situations.	Nee, geen adaptatie	(10, 11)	Onze evidentie onderbouwt deze kernaanbeveling
Warfarin is also suitable for long-term prophylaxis as it is inexpensive and effective (e.g. fractured pelvis followed by a long period of immobility). Warfarin is associated with a risk of bleeding, drug interactions and the need for regular monitoring.	Nee, geen adaptatie	(10, 11)	Onze evidentie onderbouwt deze kernaanbeveling

Klinische vraag: Wanneer moet de tweede lijn ingeschakeld worden in de preventie van veneuze trombo-embolie?

Aanbeveling Duodecim	Adapteren?	Informatie geselecteerd voor aanbeveling	Toelichting
Prevention of VTE during pregnancy: Thromboprophylaxis is carried out in specialist care.	Ja	(10, 11, 56)	Kernaanbeveling brengt onduidelijkheid met zich mee over wanneer er dan verwezen moet worden

5.1.6 Nazicht door de leescommissie

In de zomer werden onze voorlopige resultaten nagekeken door dr. Hanne Cloetens. De geleverde commentaar vindt u in bijlage 3. De algemene beoordeling was positief en de gezette stappen vormden een goede basis voor de verdere adaptatie. Onze waardering van de samenhang van de aanbevelingen volgens de methode beschreven in 4.1.4.4 werd als onvoldoende beoordeeld en werd daarom aangepast. Ook waren er oorspronkelijk te weinig Belgische bronnen en ook dit werd aangepast. De algemene evaluatie werd gedaan op de tot dan ingevulde stappen.

5.2 Adaptatiefase

In de verdere uitwerking van de resultaten bespreek ik in deze masterproef de adaptatiefase voor de aanbevelingen op mijn klinische vragen, namelijk de medicamenteuze behandelingsmethode en de nevenwerkingen ervan. Mijn collega HAIO Marine D'Haeye werkt de risicofactoren en de doorverwijzing naar de tweede lijn verder uit. Voor de resultaten van de adaptatiefase voor de niet-medicamenteuze maatregelen en de essentiële elementen in de opvolging verwijs ik naar het werk van Yet Ceulemans.

1) Klinische vraag: Welke medicamenteuze maatregelen zijn effectief in de preventie van veneuze trombo-embolie?

Kernaanbeveling 1

- Oorspronkelijke kernaanbeveling Duodecim:

The prevention of venous thromboembolism (VTE) consists of low molecular weight heparin (LMWH) and warfarin if long-term prophylaxis is indicated.

- Aangepaste aanbeveling:

The prevention of venous thromboembolism (VTE) consists of low molecular weight heparin (LMWH), fondaparinux or UFH. (GRADE 1A)
If long-term prophylaxis is indicated we recommend warfarine. (GRADE 1A)

- GRADE: 1A

De kwaliteit van het bewijs is hoog en krijgt hierdoor de letter A. De evidentie krijgen in NICE en SIGN een goede kwaliteitsbeoordeling. (10, 11)
Voor het gebruik van de laag moleculaire heparines, niet gefractioneerde heparine en fondaparinux zien we een duidelijk overwicht van de voordelen ten opzichte van de nadelen. De laag moleculair gewichtsheparine hebben de beste kosten batenanalyse voor de korte termijn preventie. De voordelen wegen duidelijk op tegen de nadelen en zij genieten hierdoor een sterke aanbeveling.
Het gebruik van warfarine is verbonden met enkele nadelen zoals de frequente INR monitoring en een hoger bloedingsrisico. Op lange termijn is warfarine zeer kosten efficiënt. Het is een vrij goedkoop middel en doet de mortaliteit en morbiditeit dalen. Hierdoor krijgt het ook een sterke aanbeveling.

- Beschrijving van de evidentie

Uit de richtlijn van NICE halen we de volgende aanbeveling: "Offer pharmacological VTE prophylaxis to general medical patients assessed to be at increased risk of VTE (see section 2.2.1).
Choose any one of: fondaparinux sodium, LMWH, UFH (for patients with renal failure).
Start pharmacological prophylaxis as soon as possible after risk assessment has been completed. Continue until the patient is no longer at increased risk of VTE". (11)
Uit de richtlijn van SIGN: "When the assessment of risk favours use of thromboprophylaxis, unfractionated heparin, low molecular weight heparin or fondaparinux should be administered". (10)

- Aanvullende informatie op de aanbeveling voor implementatie

Dalteparin, enoxaparin, nadroparine en tinzaparin zijn heparine met laag moleculair gewicht (LMWH). Deze worden subcutaan toegediend en worden routinematig gebruikt in tromboprofylaxe. (57)

  - Tinzaparin can be used in renal failure, and its effect can be reversed with protamine sulphate if needed.
  - Prophylactic treatment with LMWH is safe, and the treatment can often be administered at home by a district nurse or self administered by the patient.

Usual LMWH choices and prophylactic regimes: (57)

  - Enoxaparin(®Clexane) by subcutaneous injection 40 mg, 12 hours before surgery and then the same dose once daily. In obese patients the dose may be increased or 40 mg may be administered twice daily in very high risk situations (e.g. morbid obesity). It is also possible to give 20 mg 2 hours before surgery and then 20–40 mg once daily.
  - Dalteparin (®Fragmin) by subcutaneous injection 5 000 units, 12 hours before surgery and then the same dose once daily. If the patient has a particularly high risk of VTE and is obese, the dose can be increased or 5 000 units may be administered twice daily. It is also possible to give 2 500 units 2 hours before surgery and then 2 500–5 000 units once daily.
  - The subcutaneous dose of tinzaparin (®Innohep) is and 50 units/kg or 4 500 units once daily in surgery.
  - In patients with a high risk of VTE or heparin allergy, fondaparinux (®Arixtra) 2.5 mg is administered by subcutaneous injection once daily, started not earlier than 6 hours after surgery. Fondaparinux inhibits factor Xa, and it prevents VTE in patients undergoing orthopaedic surgery more effectively than enoxaparin.
  - Nadroparine: 171 IE anti-Xa/kg/d. in 1 injectie

The dose of thrombosis prophylaxis is adjusted according to the clinical situation. (57)

  - Therapeutic dose in patients with thrombosis and in patients who have a high risk of thrombosis but a low risk of bleeding
  - Prophylactic dose in patients who have a lower risk of thrombosis but whose condition is associated with some risk of bleeding.

LMWH can be replaced by warfarin in cases where the need for thromboprophylaxis is extended. (57)

De preventieve behandeling na een eerste VTE voorval bestaat uit een onderhoudsbehandeling met VKA met een INR tussen 2-3.

- Kritische opmerkingen

De oorspronkelijke Duodecim richtlijn bevat geen informatie over nadroparine, welke in België ook gebruikt kan worden. Het toch opnemen van UFH en fondaparinux in de opties van tromboprofylaxe is om de keuzevrijheid te behouden en het juiste product te kunnen kiezen naargelang patiënt specifieke situaties. Desondanks hebben LMWH toch eerder de voorkeur.

Toediening van subcutane injectie is niet evident voor alle patiënten en vereist een grote vaardigheid en medewerking van de patiënt. De toediening wordt in de praktijk vaak overgelaten aan een verpleegkundige.

Kernaanbeveling 2

- Oorspronkelijke kernaanbeveling Duodecim:

Aspirin is mainly used for the prevention of arterial occlusion, but there is accumulating evidence on aspirin and statins in preventing recurrence of venous thromboembolism and pulmonary embolism.

- Aangepaste aanbeveling:

Aspirin is mainly used for the prevention of arterial occlusion and would not be recommended as a sole pharmacological agent for VTE prophylaxis in medical patients. There is accumulating evidence on aspirin in preventing recurrence of venous thromboembolism and pulmonary embolism. (GRADE 2C)

- GRADE: 2C

Zowel NICE als SIGN raden in hun kernboodschappen niet aan om aspirine als enige middel te gebruiken voor de preventie van veneuze trombo-embolische events ,maar ze hebben beiden een lage graad van aanbeveling omdat er weinig evidentie bestaat rond dit thema. Hierdoor krijgt de evidentie een letter C toebedeeld.
Bovendien is het niet duidelijk of de eventuele voordelen van deze aanbeveling (zeker de juiste en goede bescherming geven tegen VTE) opwegen tegen de nadelen (mogelijks een gemakkelijkere en goedkopere optie). Aangezien de trade-off onzeker is, geniet de kernboodschap een zwakkere aanbeveling.

- Beschrijving van de evidentie

Uit de richtlijn van NICE: “Do not regard aspirin or other antiplatelet agents as adequate prophylaxis for VTE”. (11)
Uit de richtlijn van SIGN:” Aspirin is not recommended as the sole pharmacological agent for VTE prophylaxis in medical patients.” “Een meta-analyse van 53 RCT’S toont aan dat toediening van anti-aggregantia (vaak aspirine) inderdaad tot een daling van het voorkomen van VTE bij chirurgie leidt. Er ontbreken helaas studies die aspirine direct vergelijken met andere pharmacologische middelen, en tegenover de uitgebreide data beschikbaar voor heparine en fondaparinux is het niet aangewezen om aspirine aan te raden als enige profylactische methode”. (10)
Warfasa studie: “Aspirin reduced the risk of recurrence when given to patients with unprovoked venous thromboembolism who had discontinued anticoagulant treatment, with no apparent increase in the risk of major bleeding”. (50)
Brighton et al: “In this study, aspirin, as compared with placebo, did not significantly reduce the rate of recurrence of venous thromboembolism but resulted in a significant reduction in the rate of major vascular events, with improved net clinical benefit”. (51)

- Aanvullende informatie op de aanbeveling

Aspirin is not recommended as thromboprophylaxis, for example, during long-haul flights. (57)

- Kritische opmerkingen

Zolang er onvoldoende evidentie bestaat dat aspirine even werkzaam is dan de huidige anticoagulantia in de preventie van veneuze trombo-embolie, is het aangewezen dit ook af te raden.

Kernaanbeveling 3

- Oorspronkelijke kernaanbeveling Duodecim:

The following anticoagulants may be used in special cases: dabigatran, rivaroxaban or apixaban (oral agents for use after elective knee and hip replacement surgery). Rivaroxaban may also be used for secondary prevention of venous thromboembolism and pulmonary embolism in an uncomplicated patient.

- Aangepaste aanbeveling:

The following oral anticoagulants may be used after elective knee and hip replacement surgery: dabigatran, rivaroxaban or apixaban. They may also be used for secondary prevention of venous thromboembolism and pulmonary embolism in an uncomplicated patient.

- GRADE: 2A

Kwaliteit van bewijs is hoog waardoor een A wordt toebedeeld.
De voor- en nadelen lijken voor ons in evenwicht. Langs de ene kant hebben we de hogere kostprijs van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's), het hogere bloedingsrisico en het ontbreken van een antidotum. Daar tegenover staat het gebruiksvriendelijkheid van de NOAC's waar geen verpleegkundige voor nodig is. Door de trade-off van de voor- en nadelen krijgt het eerder een zwakke aanbeveling.

- Beschrijving van de evidentie

Al de richtlijnen (NICE en SIGN) geven de voorkeur aan een langdurige tromboprofylaxe met zowel mechanische als farmacologische methode na een orthopedische operatie.
De SIGN richtlijn geeft de keuze uit dabigatran etexilaat, fondaparinux, LMWH, rivaroxaban en UFH. (10) Zij geven geen voorkeur voor één bepaald farmacologische product en specificeren de behandelingsduur niet.
De farmacologische behandeling in de NICE richtlijn kan bestaan uit LMWH, fondaparinux, rivaroxaban of dabigatran. (11) Zij bevelen aan om direct met de mechanische tromboprofylaxe en na de operatie te starten met een farmacologische methode van tromboprofylaxe. Voor heupchirurgie wordt dit best gedurende 28 tot 35 dagen aangehouden; voor kniechirurgie slechts 10 tot 14 dagen.
Voor de richtlijn van CHEST is in de farmacologische profylaxe LMWH eerste keus ten opzichte van fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, niet-gefractioneerde heparine, VKA of acetylsalicylzuur en wordt deze farmacologische profylaxe ofwel minstens 12 uren vóór of na de operatie toegediend gedurende minstens 10-14 dagen maar liefst 35 dagen. (58)

- Aanvullende informatie op de aanbeveling

New preparations are available to be used in elective hip or knee joint replacement surgery. (57)

  - Dabigatran 110 mg is administered orally 1–4 hours after surgery; for patients over 75 years of age the dose is 75 mg. From the following day onwards the dose is 220

mg (taken as 2 capsules of 110 mg) or 150 mg (taken as 2 capsules of 75 mg) once daily for a total of 10 days after knee replacement surgery and for 30 days after hip replacement surgery. The use of dabigatran is not recommended in patients with epidural catheters in situ. Dabigatran is not suitable in hepatic impairment or in severe renal impairment (GFR under 30 ml/min).

- Rivaroxaban 10 mg is started orally 6–8 hours after surgery. An epidural catheter is not to be removed or inserted earlier than 18 hours after the last administration of rivaroxaban, and after the removal/insertion of the catheter the next dose is not to be administered until at least 6 hours have elapsed. Rivaroxaban must be used with extreme caution in hepatic and renal impairment.
- Apixaban 2.5 mg twice daily p.o. is started the first postoperative morning. If the patient has a high risk of thrombosis, LMWH can be given e.g. 6 hours from wound closure.

Bij de overgang van gefractioneerde heparines naar NOAC's moet de heparine onmiddellijk gestopt worden, er is geen overlapperiode nodig. (58)
Zet farmacologische VTE profylaxe voort voor 28 to 35 dagen afhankelijk van de eigenschappen van het gekozen product voor totale heup prothese en 10 tot 14 dagen voor een totale knieprothese. (58)

- Kritische opmerkingen

NOAC's zijn aantrekkelijke medicatie aangezien ze een oraal toegediend kunnen worden, hierdoor kunnen ze gemakkelijk voor langdurige profylaxe gebruikt worden en ze vragen geen monitoring. Langs de andere kant moet het ontbreken van een gemakkelijk reversibiliteit van deze medicatie en de hoge kostprijs in overweging gebracht worden.

2) Klinische vraag: Wat zijn de nevenwerkingen van de medicamenteuze behandelingen voor de preventie van veneuze trombo-embolie in de eerste lijn?

Kernaanbeveling 4

- Oorspronkelijke kernaanbeveling Duodecim:

Geen kernaanbeveling in Duodecim

- Aangepaste aanbeveling:

When thromboprophylaxis is indicated, consider the risks of bleeding and other complications. (GRADE 1C)

- GRADE: 1C

Graad van evidentie is laag en is meer op consensus gebaseerd waardoor het de letter C krijgt. Desalniettemin zijn de voordelen groter dan de nadelen en zijn er geen kosten aan verbonden. Hierdoor geniet het toch een sterke aanbeveling.

- Beschrijving van de evidentie:

SIGN: “In choosing pharmacological thromboprophylaxis the risks of bleeding and other complications need to be considered alongside the likely benefits”. (10) Deze aanbeveling is wel op consensus gebaseerd.

NICE: ” Assess all patients for risk of bleeding before offering pharmacological VTE prophylaxis*. Do not offer pharmacological VTE prophylaxis to patients with any of the risk factors for bleeding shown in Box 2, unless the risk of VTE outweighs the risk of bleeding”. (11)

- Aanvullende informatie op de aanbeveling:

Adverse effects

  - Postoperative and post-traumatic bleeding (see Summary of Product Characteristics).
  - LMWH products are not indicated if the patient has a history of heparin-induced thrombocytopenia (HIT), which is associated with a paradoxical risk of thrombosis triggered by heparin due to immunological platelet activation.
  - Caution should be exercised in renal failure. Tinzaparin is the most suitable preparation in severe renal failure and for elderly patients.

Warfarin is associated with a risk of bleeding, drug interactions and the need for regular monitoring. (57)

Thrombocytopenia and thrombosis as a complication of heparin therapy:

  - Early thrombocytopenia (1–2 days after the heparin dose) is benign and transient.
  - Severe immune-mediated thrombocytopenia (HIT II) activates platelets and causes endothelial damage and subsequent vascular thrombi formation. It typically occurs 5–10 days after exposure to heparin. A haematologist must always be consulted as regards the diagnosis and treatment.
  - It is recommended that platelet counts are checked a few times a week during the first weeks of heparin treatment and weekly for about 4 weeks thereafter.

- Kritische opmerkingen

De kernaanbeveling maakt de hulpverlener attent op de mogelijke risico’s verbonden met antitrombotische therapie. De aanbeveling zelf bevat geen extra informatie, maar die wordt vermeld in de aanvullende informatie. Er moet natuurlijk ook ten alle tijden gekeken worden naar de product specifieke eigenschappen en nevenwerkingen.

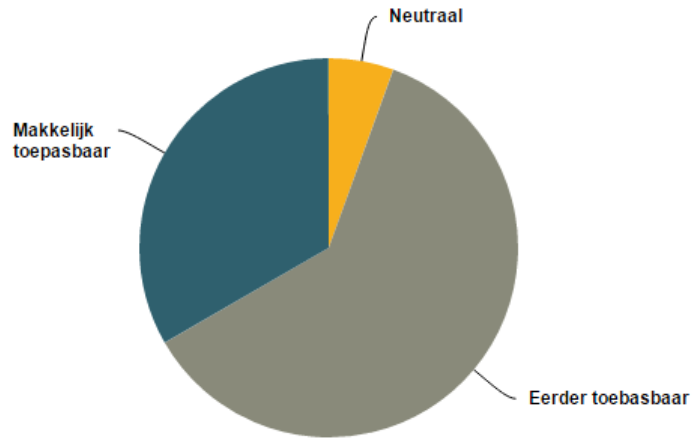
5.3 Implementatiefase

5.3.1 Peer review

Via drie seminariegroepen (Seminariegroep Malle onder leiding van Luc Van Imschoot, Seminariegroep Wilrijk o.l.v. Bart Van Balen en Seminariegroep Antwerpen centrum o.l.v. Bram Spinnewijn) komen we aan 18 deelnemers om de aanbevelingen te beoordelen, allen eerste- en tweedejaars HAIO's. Voor het verslag van de volledige peer review kan u terecht bij de auteurs.

1) The prevention of venous thromboembolism (VTE) consists of low molecular weight heparin (LMWH), **fondaparinux or UFH.**
   If long-term prophylaxis is indicated we recommend warfarine.

Voor geen enkele deelnemer is dit moeilijk of zeer moeilijk toepasbaar (zie figuur 3). De aanbeveling is dus zeker goed uit te voeren in de Belgische zorgcontext. 14 van de 18 deelnemers kende deze informatie al en voor niemand was het nieuwe informatie.



Figuur 3 Toepasbaarheid Aanbeveling 1

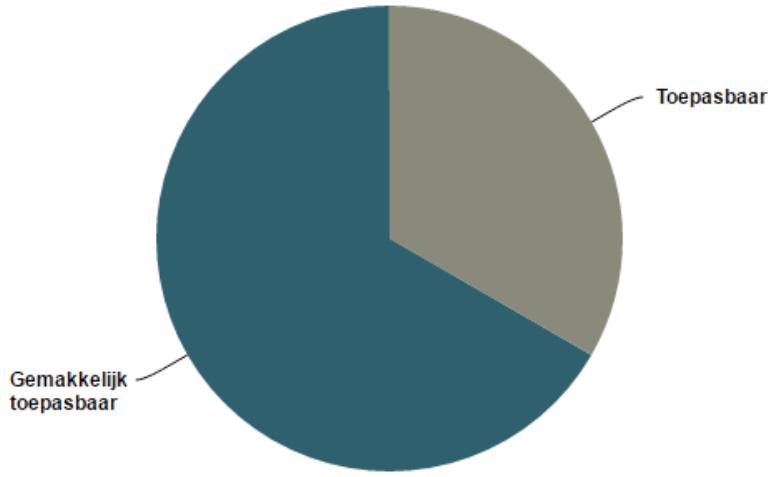
Een veel voorkomende opmerking van de deelnemers was het ontbreken van aanvullende informatie over de dosissen en hoe de medicatie te gebruiken. We hebben inderdaad enkel de kernaanbeveling laten beoordelen, maar aanvullende informatie bevindt zich natuurlijk in de richtlijn.

De bemerking werd ook gemaakt dat goed gebruik van deze medicatie afhankelijk is van veel factoren zoals de compliantie van de patiënt en hoe gemotiveerd en vaardig hij is. Het zetten van de LMWH spuitjes door de patiënt is mogelijk, maar vraagt inderdaad enige vaardigheid en toewijding van de patiënt. Anderzijds kan dit probleem ook door adequate thuisverpleging opgelost worden. De strikte opvolging inzake INR werd ook als een belemmerende factor naar voor gebracht.

Conclusie: er werden geen wijzigingen aangebracht aan de kernaanbeveling. Wel wordt de aanvullende informatie goed afgestemd op de noden van het doelpubliek.

2) Aspirin is mainly used for the prevention of arterial occlusion and would not be recommended as a sole pharmacological agent for VTE prophylaxis in medical patients. There is accumulating evidence on aspirin in preventing recurrence of venous thromboembolism and pulmonary embolism.

Ook deze aanbeveling is voor de gebruikers makkelijk toepasbaar (zie figuur 4). 12 deelnemers waren reeds vertrouwd met deze informatie.



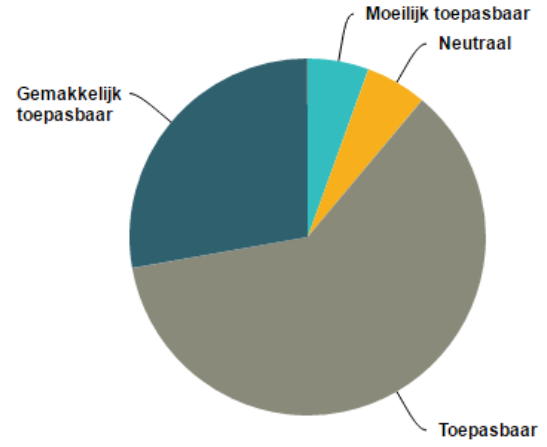
Figuur 4 Toepasbaarheid aanbeveling 2

Over deze stelling waren er minder opmerkingen. Ze wordt door de deelnemers beschouwd als gemakkelijk toepasbaar. Het wordt wel nodig geacht deze kernboodschap te vermelden om artsen eraan te herinneren dat enkel aspirine onvoldoende zal helpen.

Conclusie: Gezien de zeer gemakkelijk toepasbaarheid wordt de denkoefening gemaakt of hierdoor de voordelen toch niet opwegen tegen de nadelen en de aanbeveling misschien een iets sterkere GRADE hoort te krijgen. Na discussie wordt beslist deze niet te wijzigen. Indien er in de toekomst bijkomende evidentie hieromtrent verschijnt, zou deze GRADE aangepast kunnen worden.

3) The following oral anticoagulants may be used after elective knee and hip replacement surgery: dabigatran, rivaroxaban or apixaban. They may also be used for secondary prevention of venous thromboembolism and pulmonary embolism in an uncomplicated patient.

Over de toepasbaarheid van de volgende aanbeveling is er iets meer verdeeldheid (zie figuur 5). Deze informatie is voor 6 deelnemers volledig nieuw.



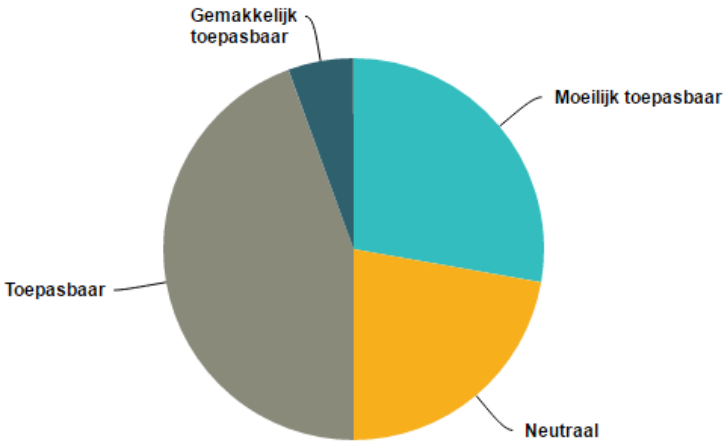
Figuur 5 Toepasbaarheid aanbeveling 3

Algemene opmerkingen worden vooral gemaakt over het grote gebruiksgemak van de NOAC's die geen monitoring nodig hebben. Als nadelen worden wel de grote kostprijs voor de maatschappij aangehaald en feit dat hierdoor een attest noodzakelijk is. Het is voor sommige deelnemers ook niet duidelijk of dit ook door de huisarts opgemaakt mag worden. Er wordt terecht aangegeven dat de opstart van NOAC's vaak in de tweede lijn gebeurt. Er wordt ook gewaarschuwd voor het gebruik van nieuwere producten waar we minder ervaring mee hebben en dus nog minder kennis over is.

Conclusie: Kernaanbeveling wordt niet aangepast.

4) When thromboprophylaxis is indicated, consider the risks of bleeding and other complications.

Deze aanbeveling is niet voor iedereen even goed toepasbaar. Wel was het voor 14 deelnemers gekende informatie.



Figuur 6: Toepasbaarheid Aanbeveling 4

De algemene opmerkingen van de deelnemers zijn dat deze aanbeveling weinig concreet is. Ze weten niet juist met welke risico's ze rekening moeten houden en wat er dan juist van hen verwacht wordt. Aanvullende informatie is hierbij dus noodzakelijk.

De bemerking wordt ook gemaakt dat een goed dossierbeheer belangrijk is om deze aanbeveling goed uit te voeren.

Conclusie: aanbeveling wordt niet aangepast, maar de focus wordt gelegd op de aanvullende informatie.

5.3.2 Formuleren van praktijkconsensus

5.3.2.1 De voorbereiding

In mijn opleidingspraktijk zijn mijn collega's altijd heel enthousiast voor een praktijk verbeterend project en het leren uit gemaakte fouten. Ik heb over de voorbije maanden afgetoetst of er problemen waren in de praktische uitvoering in verband met de preventie van veneuze trombo-embolie. Daarna heb ik samen met mijn praktijkopleider enkele casussen overlopen waar de

preventie een belangrijke rol speelt of heeft gespeeld. Er wordt besloten om tijdens een praktijkvergadering op een vrijdagmiddag een korte uiteenzetting te organiseren.

5.3.2.2 Aflijnen van het onderwerp

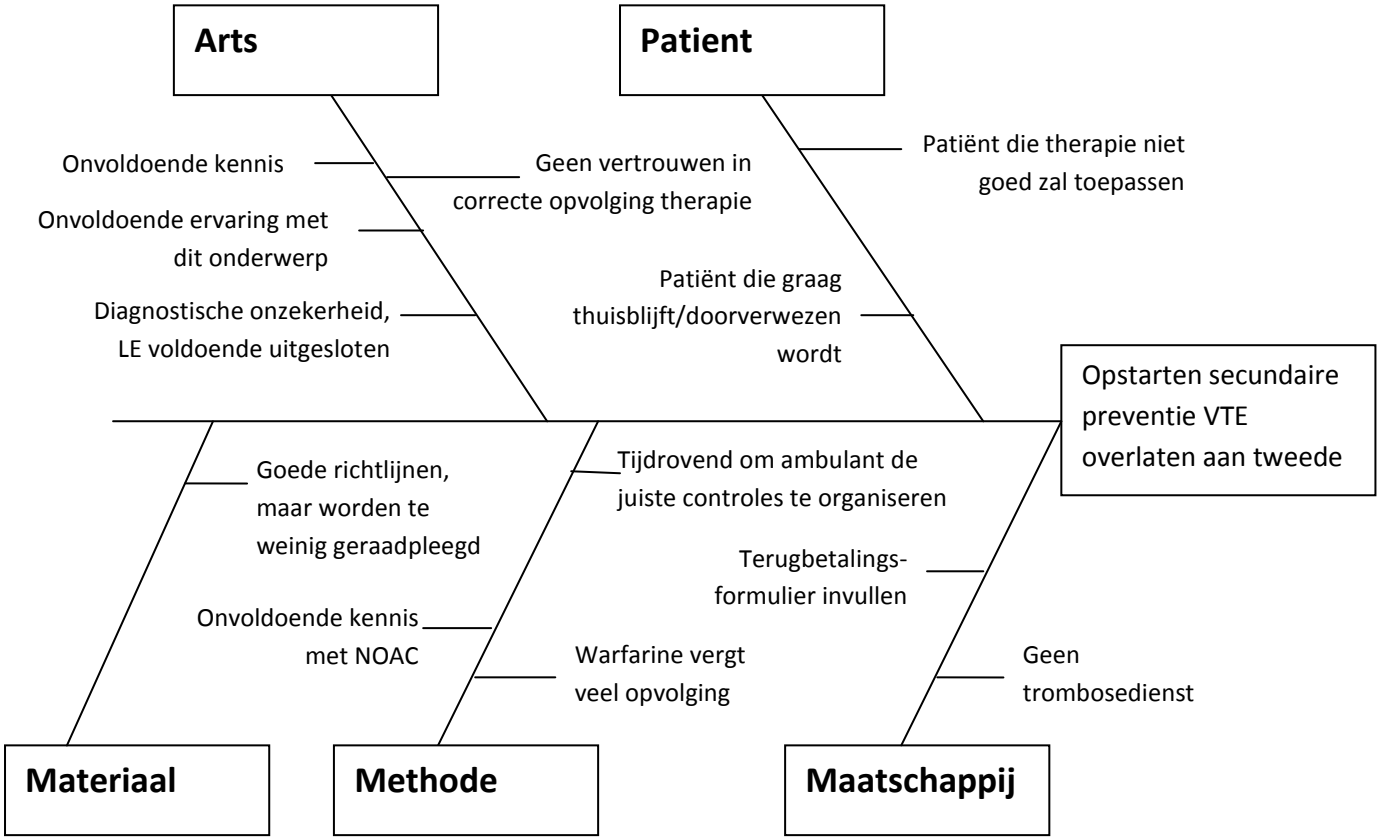
Ik heb gekozen me meer te concentreren op de medicamenteuze behandeling voortvloeiend uit de klinische vragen waar ik me op concentreer. De medicamenteuze preventieve behandeling kan zich op verschillende domeinen situeren. Er is gekozen om de preventie na chirurgische ingrepen niet mee te nemen aangezien die doorgaans vanuit de tweede lijn gestuurd wordt en we toch merken dat op dat vlak de eerste lijn (jammer genoeg) minder aan te pas komt. Er wordt gekozen om aan de hand van een casus zowel de preventieve medicamenteuze aanpak van een hoogrisico patiënt te evalueren als de aanpak van secundaire preventie voor DVT.

5.3.2.3 Beschrijving van de dagdagelijkse praktijk a.d.h.v. een casus

Ik beschrijf de casus van een 41 jarige patiënte die 5 jaar geleden een trombose heeft gehad. Op een consultatie in onze huisartsenpraktijk rijst het vermoeden van een DVT. Hierop wordt de patiënt doorverwezen naar de spoeddienst. In de tweede lijn wordt de diagnose gesteld van DVT met longembolieën. Men vindt dat zij heterozygoot is voor proteïne S deficiëntie met een licht verhoogde APC resistentie met als uitlokkende factor een acute CMV infectie. Men start Pradaxa 110mg 2x/d. De diagnose diep veneuze trombose wordt in het elektronisch medisch dossier (EMD) bij de voorgeschiedenis genoteerd, maar ook bij de actieve probleemlijst. Later wordt bij een actieve zwangerschapswens de patiënte verwezen naar de tweede lijn en wordt er adequaat tromboprofylaxe opgestart zoals de richtlijn aanbeveelt. In de lijst met chronische medicatie staat Asaflow en deze werd opgestart 6 maanden na het DVT. Patiënte heeft hier echter geen verlengvoorschriften voor gekregen dus het is niet duidelijk of deze medicatie nog als preventie wordt ingenomen.

5.3.2.4 Analyse van het kwaliteitsprobleem

Er zijn vele zaken die eigenlijk zeer goed verlopen in mijn opleidingspraktijk. De risicofactoren voor een VTE worden bij de actieve probleemstelling genoteerd. Op deze manier zal de risicofactor altijd goed zichtbaar zijn bij een nieuwe consultatie en worden de collega's hier telkens aan herinnerd. Ook werd er op adequate manier doorverwezen op het moment dat patiënte een zwangerschapswens had, wat ook volgens de richtlijn wordt aangeraden. De patiënte kreeg in de initiële fase Pradaxa, daarna werd door de tweede lijn Asaflow aangeraden, maar het is niet duidelijk of deze ook effectief genomen wordt. Het werd herhaald aan de collega's dat aspirine geen vervanging is voor preventieve medicatie in hoogrisico situaties, wat voor hen een goede opfrissing was. Wat mij opvalt tijdens deze uiteenzetting is dat sommige van mijn collega's nooit zelf een DVT zouden behandelen, zelfs als longembolieën uitgesloten zijn en de patiënt verder ongecompliceerd is. Dit is volgens de richtlijn van NHG over diep veneuze trombose en longembolie (12) zeker niet nodig. In onze richtlijn komt ook aan bod dat secundaire preventie ook met een NOAC kan gebeuren bij ongecompliceerde patiënten. Een analyse volgens een visgraatmodel waarom mijn collega's hierover terughoudend zijn, dringt zich op.



5.3.2.4 Formuleren van de praktijkconsensus

De uiteenzetting heeft toch enkele belangrijke punten aan het licht gebracht. Zo is herhaald dat het goed noteren van de risicofactoren bij de actieve probleemstelling belangrijk blijft. De opfrissing dat aspirine niet gebruikt mag worden als enige profylactische middel voor preventie van VTE was nodig. Zo zou anders bij bv een vliegtuigreis gedacht worden dat dit voldoende antistolling was. De denkoefening over het zelf opstarten van secundaire preventie heeft deze mogelijkheid weer op de kaart gezet. Grotere obstakels zoals de diagnostische onzekerheid en het tijdrovende proces om dit ambulant te regelen kunnen misschien toch een struikelblok zijn. Misschien zou een maatschappelijke oplossing naar het Nederlands geïnspireerde model van een trombosedienst een oplossing kunnen bieden? Om verbetering nu in de praktijk te krijgen, breng ik de flowchart van de NHG standaard (zie bijlage 7) nog even op de tafel. Zo hebben mijn collega's een juist stramien voor een correcte behandeling DVT.

6 Discussie

Het beoordelen en aanpassen van een richtlijn is een hele onderneming. Hierbij heb ik veel bijgeleerd over hoe richtlijnen vorm krijgen. Vroeger ging ik ervan uit dat een simpele samenvatting van de evidentie na een literatuurstudie voldoende was. Dit bleek toch een lichte onderschatting te zijn. Het beoordelen van de andere bestaande richtlijnen over dit onderwerp was complex. Hierbij botsten we geregeld op knelpunten. Uiteindelijk werden die onenigheden telkens overwonnen door discussie en consensus. Ik overloop de verschillende fases die we doorliepen en welke knelpunten we hierbij tegenkwamen. Ik kijk ook kritisch naar de sterktes en beperkingen van deze masterproef.

6.1 Inzichten

6.1.1 Screeningsfase

De eerste stap, het opstellen van de klinische vragen, was achteraf misschien de belangrijkste stap die de vorm en inhoud van de richtlijn ging bepalen. De door ons zorgvuldig gekozen onderzoeksvragen zijn de meest logische vragen waar we een antwoord op verwachten inzake preventie van veneuze trombo-embolie. Andere richtlijnen over hetzelfde thema hebben zich meer gespecificeerd over verschillende situaties rond preventie, bv. preventie bij chirurgie, preventie bij vliegtuigreis, preventie bij zwangeren. We hebben bewust gekozen om ons stramien te behouden, omdat die voor ons de gemakkelijkste manier leek om informatie op te zoeken in een richtlijn. Sommige onderdelen zijn hierdoor misschien onvoldoende behandeld geweest omdat ze niet onder de scoop van onze klinische vragen vallen.

Er wordt vanuit de werkgroep rond Duodecim aangeraden om enkel hoog kwalitatieve richtlijnen te gebruiken over je onderwerp en met twee of hooguit drie richtlijnen verder te werken. Wij hadden na een eerste literatuuronderzoek al snel zowel de richtlijn van SIGN als van NICE gevonden die qua kwaliteit zeer hoog worden aangeschreven. Deze twee richtlijnen waren een perfecte dekking van de scoop van onze richtlijn en beschikken beiden over een recente update. Daardoor was de selectie snel gemaakt en kan de vraag worden gesteld of we andere goede bronnen zo over het hoofd hebben gezien. Onze keuze van de gebruikte richtlijnen wordt bevestigd in de Consensusvergadering van 21 november 2013 die ook NICE, SIGN en ACCP als referentierichtlijnen hebben gebruikt. Per kernaanbeveling wordt uiteindelijk ook een kleinere literatuurstudie uitgevoerd om na te gaan of nog andere bronnen in overweging moeten worden gebracht. Zo zijn we zeker dat we al de recentste evidentie meenemen in onze adaptatieprocedure.

Het inventariseren van de kernaanbevelingen uit de gekozen richtlijnen van NICE en SIGN was een zeer arbeidsintensief werk. Zo is de richtlijn van NICE 500 pagina's lang met minstens dubbel zoveel bijlagen. Beide richtlijnen hebben veel kernaanbevelingen en de juiste selectie maken van welke voor onze richtlijn toepasbaar waren, was niet simpel. Soms maakt het hebben van te veel informatie het geheel onoverzichtelijk. Vervolgens moesten we aan de hand van een stappenplan beoordelen of de aanbevelingen courant waren en een goede samenhang hadden. Door het uitgebreide volume van de richtlijn zijn we hier heel lang mee bezig geweest. Dit is een proces waar je je eerder focust op de uitvoering en vormgeving, dan op de inhoud van een richtlijn. Hierdoor heb ik de indruk dat mijn inhoudelijke kennis over dit onderwerp nog steeds onvoldoende is en ik (nog) geen expert ben in dit thema.

Door de uitgebreidheid van de richtlijn heeft deze stap ons meer tijd gekost dan voorzien. Hierdoor was de laatste stap, waar we de aanbevelingen selecteren die aangepast moesten worden, nog niet volledig afgemaakt. Hoewel onze beoordelaar van de leescommissie positief was over de gemaakte vorderingen heeft zij daarover geen oordeel kunnen vellen.

6.1.2 Adaptatiefase

Een eerste versie opmaken van de nieuwe aanbevelingen is gebaseerd op de evidentie die we tot dan verzameld hebben. Om een beïnvloeding van de onderzoekers tot een minimum te reduceren gebeurt dit op een uniforme manier. Uiteindelijk gebeurt ook een deel van de adaptatie op basis van je eigen expertise en praktijkervaring. Dit is helaas niet 100% te objectiveren en hierdoor zou het kunnen dat een ander team misschien andere beslissingen genomen zou hebben.

Om sommige aanbevelingen ook uitvoerbaar te maken in de praktijk is aanvullende informatie noodzakelijk. Die aanvullende informatie is nu grotendeels op de informatie van de Duodecimrichtlijn gebaseerd, aangevuld met informatie uit de SIGN en NICE richtlijn. In het uitgebreide proces van het nakijken van de kernaanbevelingen hebben we de aanvullende informatie niet mee door het screeningsproces gehaald. Hierdoor zou het kunnen zijn dat deze niet op een correcte manier geformuleerd of helemaal courant is.

6.1.3 Implementatiefase

De peer review is via een online enquête gebeurd. Het aantal deelnemers is misschien aan de lage kant om er juiste conclusies uit te kunnen trekken. De deelnemers hebben op een goede manier geparticipeerd waardoor we toch met de reacties aan de slag konden. Het voordeel van een online enquête is dat de antwoorden gestandaardiseerd zijn en er geen interpretatiebias kan optreden. In een live discussie kunnen natuurlijk andere pijnpunten aan bod komen die in een geschreven enquête niet aan het licht komen indien er niet actief achter gevraagd wordt.

Aan de hand van een waargebeurde casus uit het verleden merk ik dat onze praktijk zeer evidence based werkt en er weinig werkpunten voor verbetering zijn. We zien in de dagdagelijkse praktijk weinig VTE waardoor een lange termijn opvolging zich opdringt. Dit was, door de beperkte tijd die voorzien werd voor de implementatiefase, helaas niet mogelijk.

6.2 Sterktes en beperkingen

6.2.1 Sterktes

Het adapteren van een Finse richtlijn naar de Belgische zorgcontext zorgt ervoor dat dit eindresultaat na goedkeuring door de EBMpracticeNet leescommissie gebruikt kan worden door alle Belgische huisartsen. Richtlijnen zijn altijd handig in het alledaags gebruik in de huisartsenpraktijk. De wetenschap dat deze masterproef nadien praktisch bruikbaar is, is de reden waarom ik voor dit Duodecim project heb gekozen en betekent een grote meerwaarde.

We hebben het afgelopen jaar de stappen voor adaptatie nauwgezet gevolgd. Hierdoor wordt een strikte uniforme manier van adaptatie gehanteerd door alle groepen. Alle beslissingen worden op de evidentie gebaseerd en indien er onenigheid zou zijn, worden deze na discussie aangepast aan de consensus. De kans dat een andere groep hetzelfde resultaat verkregen zou hebben, is daardoor

groter. Bovendien zijn de richtlijnen waarop de adaptatie gebaseerd is van zeer goede kwaliteit en hun updates van recente datum.

6.2.2 Beperkingen

De grote zwakte van dit project is dat de deelnemers weinig ervaring hebben met het maken en beoordelen van richtlijnen. Er is een goede begeleiding met regelmatig lessen en evaluatiemomenten om deze onervarenheid bij te sturen. Desondanks bemerk ik dat we vorige stappen soms moesten corrigeren omdat deze toch niet helemaal volledig of correct waren. Ook onze kennis over dit onderwerp was het in begin nog redelijk summier. Het is dan ook een uitgebreid onderwerp, dat veel raakvlakken heeft met andere richtlijnen. Hierdoor hadden we in het begin nog onvoldoende achtergrondkennis om in sommige discussies een beslissing te nemen als ‘expert’.

De implementatiefase in deze masterproef omvat slechts een klein praktijk verbeterend project. Dit ten dele omdat de artsen in mijn opleidingspraktijk de richtlijn op zeer veel vlakken al goed volgden. Bovendien heeft onze stadspraktijk een tamelijk jonge populatie waarbij deze problematiek niet frequent voorkomt. Hierdoor was door de korte tijdspanne voorzien voor de implementatiefase niet genoeg tijd om ook te herevalueren of de gang van zaken nu beter verloopt. De goede intenties worden wel verder gezet en brengen hopelijk toch verbetering in de toekomst.

7 Conclusie

In deze richtlijnhervorming werd er dieper ingegaan op de preventieve aspecten bij het voorkomen van veneuze trombo-embolie, waar in deze masterproef de nadruk werd gelegd op de medicamenteuze aspecten met hun nevenwerkingen. De Adapte procedure vormde een goede handleiding voor de adaptatie met het bijhouden van een gedetailleerde matrix.

Uit deze masterproef komen 4 geadapteerde aanbevelingen rond medicamenteuze preventie van VTE en de nevenwerkingen. Een eerste aanbeveling luidt dat de preventie van veneuze trombo-embolie bestaat uit LMWH, fondaparinux of ongefractioneerde heparine. Indien lange termijn profylaxe noodzakelijk is, wordt warfarine aangeraden. De aanbeveling rond aspirine is dat deze niet wordt aangeraden als enige profylactische middel ter preventie van VTE. Er is wel accumulerend bewijs dat aspirine een preventieve rol kan spelen in het opnieuw optreden van een VTE. De aanbeveling na electieve knie- of heupoperatie zegt dat men dan ook dabigatran, rivaroxaban of apixaban kan gebruiken. Deze moleculen kunnen ook gebruikt worden in de secundaire preventie van diep veneuze trombose of longembolie bij een ongecompliceerde patiënt. De laatste aanbeveling rond nevenwerkingen adviseert om de bloedingsrisico's en andere complicaties in overweging te nemen, wanneer tromboprofylaxe aangewezen is.

Enkele aanbevelingen van de oorspronkelijke richtlijn werden licht aangepast en enkele nieuwe aanbevelingen werden gecreëerd. Deze werden allen door collega's beoordeeld op toepasbaarheid in een peer review. Deze masterproef vormt dan ook een meerwaarde ten opzichte van de oorspronkelijke Finse Duodecim. Na de publicatie ervan op EBMpracticeNet zullen de Belgische huisartsen er gebruik van kunnen maken om zo hun dagdagelijkse praktijk rond de preventie van veneuze trombo-embolie te kunnen optimaliseren.

8 Referenties

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8. Epub 2003/06/20.
2. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Seminars in hematology. 2007;44(2):62-9. Epub 2007/04/17.
3. Department of general practice KLI-p. 2011; Available from: http://www.intego.be.
4. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. The American journal of medicine. 2004;117(1):19-25. Epub 2004/06/24.
5. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. Archives of internal medicine. 1999;159(5):445-53. Epub 1999/03/13.
6. van Korlaar IM, Vossen CY, Rosendaal FR, Bovill EG, Cushman M, Naud S, et al. The impact of venous thrombosis on quality of life. Thrombosis research. 2004;114(1):11-8. Epub 2004/07/21.
7. Nicolas Delvaux SVdV, Hilde Philips, Paul Van Royen, Jan Vanschoenbeek, Martine Goossens. Adaptatie Duodecim Richtlijnen]. 2015.
8. Enterprise A. Available from: http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-translations/.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6. Epub 2008/04/26.
10. SIGN. Prevention and management of venous thromboembolism 2010, update 2014; Available from: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf.
11. NICE. Venous thromboembolism – reducing the risk. 2010, update 2015; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg92/evidence/full-guideline-243920125.
12. NHG. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie. 2015; Available from: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diepe-veneuze-trombose-en-longembolie.
13. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e152S-84S. Epub 2012/02/15.
14. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(4):CD005258. Epub 2008/10/10.
15. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Annals of internal medicine. 2007;146(4):278-88. Epub 2007/02/21.
16. Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically Ill patients. Clinical therapeutics. 2007;29(11):2395-405. Epub 2007/12/26.
17. Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2008;6(3):405-14. Epub 2007/11/23.
18. Sjalander A, Jansson JH, Bergqvist D, Eriksson H, Carlberg B, Svensson P. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a meta-analysis. Journal of internal medicine. 2008;263(1):52-60. Epub 2007/12/20.
19. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of internal medicine. 2007;167(14):1476-86. Epub 2007/07/25.

20. Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). The Cochrane database of systematic reviews. 2009(3):CD003747. Epub 2009/07/10.
21. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood. 2005;106(8):2710-5. Epub 2005/06/30.
22. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. Jama. 2005;294(6):706-15. Epub 2005/08/11.
23. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(1):CD001367. Epub 2006/01/27.
24. Pinede L, Cucherat M, Duhaut P, Ninet J, Boissel JP. Optimal duration of anticoagulant therapy after an episode of venous thromboembolism. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis. 2000;11(8):701-7. Epub 2001/01/02.
25. Streiff MB, Segal JB, Tamariz LJ, Jenckes MW, Bolger DT, Eng J, et al. Duration of vitamin K antagonist therapy for venous thromboembolism: a systematic review of the literature. American journal of hematology. 2006;81(9):684-91. Epub 2006/07/14.
26. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The New England journal of medicine. 1995;332(25):1661-5. Epub 1995/06/22.
27. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. Wien Med Wochenschr. 1999;149(2-4):66-9. Epub 1999/06/23.
28. Li L, Zhang P, Tian JH, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(12):CD008203. Epub 2014/12/19.
29. Watson HG, Chee YL. Aspirin and other antiplatelet drugs in the prevention of venous thromboembolism. Blood reviews. 2008;22(2):107-16. Epub 2008/01/30.
30. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ. 1994;308(6923):235-46. Epub 1994/01/22.
31. Collins R, Baigent C, Sandercock P, Peto R. Antiplatelet therapy for thromboprophylaxis: the need for careful consideration of the evidence from randomised trials. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ. 1994;309(6963):1215-7. Epub 1994/11/05.
32. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000;355(9212):1295-302. Epub 2000/04/25.
33. Hovens MM, Snoep JD, Tamsma JT, Huisman MV. Aspirin in the prevention and treatment of venous thromboembolism. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2006;4(7):1470-5. Epub 2006/07/15.
34. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong J, Harris F, Hunninghake D, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). Circulation. 2002;105(25):2962-7. Epub 2002/06/26.
35. Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT, Anderson DR, Yeo EL, Laupacis A. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. Archives of internal medicine. 2001;161(11):1405-10. Epub 2001/08/03.
36. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2009;360(18):1851-61. Epub 2009/03/31.
37. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):381S-453S. Epub 2008/07/24.

38. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, 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):iii-iv, ix-x, 1-78. Epub 2005/12/13.
39. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. The New England journal of medicine. 2008;358(26):2765-75. Epub 2008/06/27.
40. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. The New England journal of medicine. 2008;358(26):2776-86. Epub 2008/06/27.
41. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;372(9632):31-9. Epub 2008/06/28.
42. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thrombosis and haemostasis. 2011;105(4):721-9. Epub 2011/01/13.
43. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2007;5(11):2178-85. Epub 2007/09/04.
44. 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 and haemostasis. 2009;101(1):77-85. Epub 2009/01/10.
45. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. The rate of bleeding complications after pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis: a systematic review of 33 randomized controlled trials. Arch Surg. 2006;141(8):790-7; discussion 7-9. Epub 2006/08/23.
46. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. British journal of haematology. 2012;159(5):528-40. Epub 2012/10/10.
47. Pharmacotherapeutica F. Langdurige behandeling van idiopathische diepe veneuze trombose met acetylsalicylzuur. Folia Pharmacotherapeutica. 2013;september 2013.
48. Melero MJ, Pagotto VL, Mazzei JA. [Venous thromboembolism prevention in non-surgical adult patients admitted in a general hospital]. Medicina. 2012;72(5):361-6. Epub 2012/10/24. Tromboprofilaxis en pacientes no quirurgicos internados en un hospital general.
49. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;9:CD005258. Epub 2016/09/08.
50. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2012;366(21):1959-67. Epub 2012/05/25.
51. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2012;367(21):1979-87. Epub 2012/11/06.
52. Wilson DG, Poole WE, Chauhan SK, Rogers BA. Systematic review of aspirin for thromboprophylaxis in modern elective total hip and knee arthroplasty. The bone & joint journal. 2016;98-B(8):1056-61. Epub 2016/08/03.
53. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2010;363(26):2499-510. Epub 2010/12/07.

54. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. The New England journal of medicine. 2012;366(14):1287-97. Epub 2012/03/28.
55. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. The New England journal of medicine. 2013;369(9):799-808. Epub 2013/07/03.
56. Gynaecologists RCoOa. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk 2015; Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf.
57. Lassila R. Prevention of venous thromboembolism. EBM Guidelines. 2013, update 2014.
58. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e278S-325S. Epub 2012/02/15.

9 Bijlage

9.1 Matrix

Het hele werkproces van de Duodecim adaptatie wordt genoteerd in een gestructureerde matrix, zodat dit op een uniforme en overzichtelijke manier gebeurt. Deze matrix kan u raadplegen op https://docs.google.com/spreadsheets/d/1PozUyyppt4rgvMkEPdvXhJl5yrjBRDO4K31_8AwNY6c/edit#gid=2126009151.

9.2 NICE : risicofactoren voor bloeding

Box 2 Risk factors for bleeding

- Active bleeding
- Acquired bleeding disorders (such as acute liver failure)
- Concurrent use of anticoagulants known to increase the risk of bleeding (such as warfarin with international normalized ratio [INR] higher than 2)
- Lumbar puncture/epidural/spinal anaesthesia expected within the next 12 hours
- Lumbar puncture/epidural/spinal anaesthesia within the previous 4 hours
- Acute stroke
- Thrombocytopenia (platelets less than 75 x 10^9/l)
- Uncontrolled hypertension (230/120 mmHg or higher)
- Untreated inherited bleeding disorders (such as haemophilia and von Willebrand's disease)

9.3 Feedback leescomissie

Feedback stappen 1 t/m 5 adaptatie Duodecim-aanbevelingen ikv MANAMA-thesis jaar 1 - fase 1			
Titel Duodecim-richtlijn: Preventie van veneuze trombo-embolie			
Naam haio: Yet Ceulemans, Marine D'haeye, Lauranne De Decker			
Naam lid leescomité: Hanne Cloetens (hanne.cloetens@gmail.com)			
Vragen			
Stap 1	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de klinische vragen concreet (duidelijk afgelijnd)?	ja		
Kunnen er klinische vragen geschrapt worden?	nee		
Zijn alle klinische vragen uit de Duodecim-richtlijn opgelijst?	ja		
Stap 2	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Werd in alle relevante internationale bronnen gezocht?	ja		
Werd in alle relevante Belgische bronnen gezocht?	ja		4.6 is blanco. Er is zeker recente Belgische EBM info. Graag toch nog toevoegen aan 4.6 (matrix)
Werden alle mogelijke trefwoorden in aanmerking genomen bij het zoeken naar richtlijnen?	ja		
Zijn de richtlijnen waarmee vergeleken wordt up-to-date?	ja		
Stap 3	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Worden de redenen van exclusie en inclusie van de richtlijn(en) voldoende* aangegeven?	ja	vrij transparant proces	In stap 2 verwacht ik bij commentaar ook hoeveel relevante hits weerhouden werden. Nu staan enkel redenen van selectie of exclusie opgesomd.

Wordt in voldoende mate aangegeven in welke periode de auteurs van de richtlijn naar literatuur hebben gezocht?	ja		
Stap 4.1 (enkel van toepassing voor screening door studenten)	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Is de AGREE II-procedure correct toegepast door ten minste 2 beoordelaars?	ja		Eigenlijk hoefden jullie NHG al niet te scoren met AGREE gezien inhoudelijke opmerking in stap 3, kon daar eigenlijk al geëxcludeerd worden.
Is bij negatieve scores voldoende duidelijk wat de majeure kritieken zijn?	ja		
Stap 4.2-4.5			
4.2 inhoud van elke aanbeveling	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de geïnventariseerde antwoorden op de klinische vragen gericht op klinisch handelen (achtergrond-informatie hoeft niet in de tabel te staan)?	ja		
Worden de niveaus van bewijskracht en/of grades of recommendation aangegeven en is het duidelijk welk classificatiesysteem er gebruikt wordt?	ja		Voor de volledigheid en duidelijkheid zou ik per guideline 'legende' toevoegen van gebruikte systeem.
4.3 courantheid	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de geciteerde evidence als onderbouwing voor de aanbeveling(en) actueel genoeg?	nee		1ste kolom 4.3 graag aanvullen met 'ja': …, of 'neen': ….
Zo niet, is er een quick search gebeurd naar recentere evidentie met hoog niveau van bewijskracht?	ja		
Zo ja, worden deze referenties in het raster vermeld?	ja		Voor mij is het niet altijd duidelijk waar de info in de kolom 'bijkomende opmerkingen' vandaan komt. Uit ref uit RL, of uit zelf gevonden referenties gebruikt om courantheid te beoordelen.
4.4 samenhang	**Ja/Nee?**	**reden**	**Feedback voor haio**
Is de beoordeling van samenhang tussen zoekstrategie, evidence en aanbeveling goed uitgevoerd en helder geformuleerd?	nee	Voor SIGN richtlijn is dit onvoldoende transparent uitgewerkt. (Enkel 'ja') Bij 'neen' staat wel uitleg.	Graag toch wat meer uitleg. Enkel 'ja' is te summier. Probeer evidentie heel bondig samen te vatten en logisch besluit van de auteurs hieruit kort weer te geven.

4.5 toepasbaarheid	Ja/Nee?	reden	Feedback voor haio
Is de conclusie correct mbt het al dan niet extrapoleerbaar zijn van de aanbeveling naar de Belgische zorgcontext?	nee	Voor SIGN Richtlijn werd dit volgens mij niet correct toegepast.	Bij deze stap moet enkel beoordeeld worden of deze kernboodschap toepasbaar is in België. Vb Medicatie te verkrijgen, … Hier is het niet de bedoeling om naar onderbouwende evidentie te verwijzen.
Stap 5	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Zijn de redenen voor adaptatie voldoende duidelijk?	nee	blanco	
Is de conclusie tot het al dan niet adapteren van de aanbevelingen KLINISCH/METHODOLOGISCH correct?	nee	blanco	
Werd voldoende vergeleken met Belgische informatie?	nee	blanco	
Is de keuze van de richtlijn voor adaptatie van de aanbeveling gefundeerd?	nee	blanco	
Eindoordeel	**Ja/Nee?**	**Reden**	**Feedback voor haio**
Het resultaat van fase 1 vormt een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, en wordt zonder aanpassingen goedgekeurd.	nee		
Het resultaat van fase 1 vormt mits aanpassingen een accurate basis voor de eventuele adaptatiefase, maar wordt voorlopig nog niet goedgekeurd.	ja	Stap 5 is nog niet uitgevoerd, dus nog niet beoordeelbaar. Behoudens beoordeling van 'samenhang' heb ik geen grote opmerkingen voor het geleverde werk.	
Het resultaat van fase 1 voldoet niet (als basis voor de eventuele verdere adaptatiefase), en dient opnieuw te worden doorlopen.	nee		
Advies mbt adaptatie	**Advies**	**Commentaar**	
Wat is uw advies met betrekking tot het al dan niet adapteren van deze Duodecim-richtlijn?		nog niet te beoordelen door mij gezien stap 5 nog niet doorlopen.	

9.4 Levels of evidence SIGN

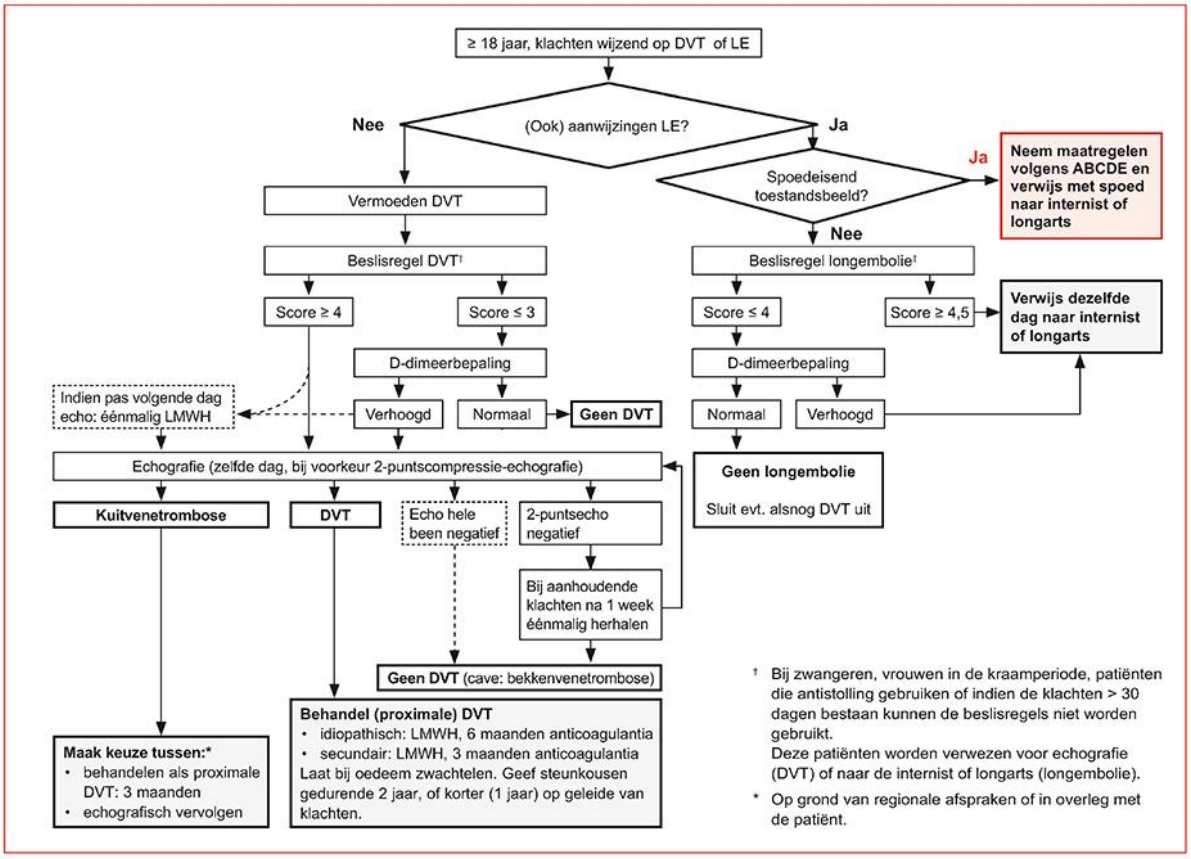
KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1^{++}	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1^{+}	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1^{-}	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2^{++}	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2^{+}	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2^{-}	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

9.5 Levels of evidence NICE

Levels of scientific evidence	
1++	High-quality meta-analyses, high-quality systematic reviews of clinical trials with very little risk of bias.
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic review of clinical trials or well-conducted clinical trials with low risk of bias.
1-	Meta-analyses, systematic reviews of clinical trials or clinical trials with high risk of bias.
2++	High-quality systematic reviews of cohort or case and control studies; cohort or case and control studies with very low risk of bias and high probability of establishing a causal relationship.
2+	Well-conducted cohort or case and control studies with low risk of bias and moderate probability of establishing a causal relationship.
2-	Cohort or case and control studies with high risk of bias and significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytical studies, such as case reports and case series.
4	Expert opinion.

9.6 Flowchart DVT en longembolie

Figuur 2 Stroomdiagram DVT en longembolie



10 Aanvraag en goedkeuring ethisch comité

10.1 Aanvraag ethisch comité

Student(en):

Lauranne De Decker

Yet Ceulemans

Marine D'Haeye

Promotor:

Bert Aertgeerts (bert.aertgeerts@kuleuven.be - u0002409 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)

Faculteit:

Geneeskunde

Opleiding:

Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Het onderzoek is:

multicentrisch

De opdrachtgever is:

academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is:

Het onderzoek is praktijkverbeterend.
BIJKOMENDE GEGEVENS:
Achtergrond:

EBMpracticenet is een electronisch platform, opgericht door het RIZIV in samenwerking met Belgische organisaties, om goede en op evidentie gebaseerde informatie vlot ter beschikking te stellen voor Belgische huisartsen, verpleegkundige en kinesisten. Via dit platform is er ook een samenwerking met de Finse artsenvereniging Duodecim en hebben we toegang tot hun ontwikkelde "EBM guidelines". In het kader van onze masterproef voor de huisartsenopleiding pas ik, samen met HAIO collega's Yet Ceulemans en Marine D'haeye, de Finse Duodecim richtlijn " Preventie van veneuze trombo-embolie" aan naar de Belgische zorgcontext. De literatuurstudie omtrent deze richtlijn is al uitgevoerd en eerste aanpassingen werden al verricht volgende de 'Adapte' procedure.

Vraagstelling:

Is de aangepaste richtlijn toepasbaar in de Belgische huisartsenpraktijk?

Wat is de haalbaarheid van deze richtlijn?

Zijn er barrières voor een optimaal gebruik?

Kunnen we eventuele tools ontwikkelen om de implementatie te faciliteren?

Methodologie:

Het vertrekpunt is de oorspronkelijke Duodecimrichtlijn over de preventie van veneuze trombo-embolie. We hebben hieromtrent 6 klinische vragen ontwikkeld waarop de richtlijn een antwoord op moet formuleren. Uit de literatuurstudie weerhouden we 2 richtlijnen (NICE en SIGN) om daarna volgens de procedure van EBMpracticenet de richtlijn de adapteren.

Voor de implementatiefase ondergaan onze praktijkaanbevelingen een eerste toetsing in 3 seminariegroepen. De deelnemers krijgen meerdere stellingen voorgeschoteld via een online enquête waarover ze moeten aangeven in welke mate ze hiermee akkoord gaan aan de hand van een Likertschaal. De interpretatie van deze resultaten zal voor elke HAIO over zijn klinische vragen gaan, opdat ieders een eigen implementatieproces heeft. Vervolgens gaan we opzoek naar pijnpunten voor implementatie in onze eigen opleidingspraktijk aan de hand van een visgraatmodel. Tenslotte zullen we met de resultaten eventuele aanpassingen aanbrengen aan onze geformuleerde praktijkaanbevelingen.

Ikzelf concentreer me op de implementatie van de aanbevelingen die een antwoord bieden op de volgende klinische vragen "Welke medicamenteuze maatregelen zijn effectief in de preventie van veneuze trombo-embolie?" en "Wat zijn de nevenwerkingen van de medicamenteuze behandelingen voor de preventie van veneuze trombo-embolie in de eerste lijn?". Met de resultaten uit een peer review afgenomen in seminariegroepen van collega HAIO's, bekijk ik of de aanbeveling wel toepasbaar zijn in de praktijk en of er nog aanpassingen aan moeten gebeuren. Vervolgens wil ik de aanbevelingen ook implementeren in mijn eigen opleidingspraktijk.

Met de collega's van mijn praktijk bekijk ik aan de hand van een casus hoe zij omgaan met de medicamenteuze aanpak rond preventie van veneuze trombo-embolie. We analyseren vooral waar de aanpak verschilt tov wat de richtlijn ons aanbeveelt te doen. In deze visgraatanalyse ligt de focus ligt voornamelijk op de secundaire preventie voor VTE. Naderhand komen we tot een praktijkconsensus om onze aanpak hieromtrent te optimaliseren en meer volgens de aanbevelingen van de richtlijn te doen.

Mijn collega Yet Ceulemans bespreekt de klinische vragen: “Welke niet-medicamenteuze maatregelen zijn effectief in de preventie van veneuze trombo-embolie in de huisartsenpraktijk?” en “Welke elementen zijn essentieel in de opvolging van preventie van trombo-embolie in de huisartsenpraktijk?”. Zij gaat aan de slag met de INR opvolging in de eerstelijnspraktijk en wat de rol van een verpleegkundige hierin kan spelen. De verdere methodologie hierrond bespreekt zij in haar aanvraag.

Marine D’Haeye gaat aan de slag met de resultaten van de volgende klinische vragen: “Wanneer moet de tweede lijn ingeschakeld worden in de preventie van veneuze trombo-embolie?” en “Welke aandoeningen of risicofactoren zijn geassocieerd met veneuze trombo-embolie?”. Zij gaat de aanbevelingen die hier een antwoordt op geven implementeren in haar opleidingsspraktijk. De methodologie hierover vindt u in haar aanvraag.

10.2 Goedkeuring ethisch comité

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef " Preventie van veneuze trombo-embolie" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal " Preventie van veneuze trombo-embolie" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)