ICHO VZW
INTERUNIVERSITAIR CENTRUM VOOR HUISARTSEN OPLEIDING

Adaptatie Duodecim richtlijn "Prevention of venous thromboembolism"

Marine D'Haeye, Universiteit Antwerpen

Promotor: Prof. Dr. Bert Aertgeerts, Faculteit geneeskunde, KUL

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar 2016-2017

Universiteit Antwerpen

Inhoud

1. Abstract 4
2. Inleiding 5
3. Doelstellingen 5
4. Materiaal en methode 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 7
      4.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen 7
      4.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen 7
      4.1.5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 8
      4.1.6. Nazicht door leescommissie 8
   4.2. Adaptatiefase 9
   4.3. Implementatiefase 10
      4.3.1. Peer review 10
      4.3.2. Formuleren van een praktijkconsensus 11
5. Resultaten 11
   5.1. Screeningsfase 11
      5.1.1. Definiëren van de klinische vragen 11
      5.1.2. Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM-publicaties 13
      5.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen. 14
      5.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen. 15
   5-7. Selectie van aanbevelingen, nazicht en adaptatiefase 23
   5.3. Implementatiefase 27
      5.3.1. Peer review 27
      5.3.2. Formuleren van een praktijkconsensus 30
6. Discussie 33
   6.1. Inzichten 33
   6.2. Sterktes en beperkingen 34
      6.2.1. Sterktes 34
      6.2.2. Beperkingen 34
   6.3. Toekomstperspectieven 35
7. Conclusie 35
8. Referenties 36
9. Bijlagen 40
   9.1. Bijlage 1: risk assessment (SIGN) 40

9.2. Bijlage 2: key priorities for implementation (NICE) 41
9.3. Bijlage 3: risk factors for VTE in pregnancy and the postpartum period (NICE) 42
9.4. Bijlage 4: grade of recommendation 43
9.5. Bijlage 5: erfelijke trombofilieën overzichtstabel (EBM-guidelines) 44
9.6. Bijlage 6: protocol ethische commissie 45
9.7. Bijlage 7: goedkeuring ethische commissie 46
9.8. Bijlage 8: klinische scorelijst voor het inschatten van de voorkans van diepe veneuze trombose 47

1. Abstract

Auteur: Marine D'Haeye, huisarts in opleiding, Universiteit Antwerpen
Promotor: Prof. Dr. Bert Aertgeerts, faculteit geneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
Praktijkopleider: Dr. Sam Vermeire
Contactgegevens: marine.dhaeye@gmail.com

Context: Veneuze trombo-embolieën (VTE) zijn een belangrijk medisch probleem. De preventie ervan kan problemen zowel op korte als op lange termijn voorkomen. Het is echter niet altijd eenvoudig deze preventie te organiseren. Een duidelijke richtlijn waarin de verschillende vormen van preventie worden beschreven bestaat momenteel niet in België. Een Nederlandstalige versie van de Finse Duodecim richtlijn is wel beschikbaar op EBMPracticeNet. Het doel van deze masterproef bestaat eruit deze laatstgenoemde richtlijn kritisch te bekijken en na te gaan of deze toepasbaar is in de Belgische eerste lijn.

Klinische onderzoeksvragen: Deze masterproef onderzoekt de volgende klinische vragen: welke aandoeningen of risicofactoren zijn geassocieerd met veneuze trombo-embolie? Wanneer moet de tweede lijn ingeschakeld worden in de preventie van veneuze trombo-embolie?

Materiaal en Methode: De geadapteerde aanbevelingen kwamen tot stand met de ADAPTE-procedure. Tijdens het adaptatieproces werden verschillende internationale databanken en Belgische bronnen geraadpleegd. Deze literatuur werd gescreend en de behouden richtlijnen beoordeeld aan de hand van AGREE II. De inhoud van de aanbevelingen werden gewaardeerd op courantheid, samenhang en toepasbaarheid. Na de adaptatieprocedure werden de verschillende aanbevelingen getoetst in de praktijk tijdens de implementatiefase. Aan de hand van een peer review werden de aanbevelingen kritisch beoordeeld en nadien werd een praktijkconsensus geformuleerd in de eigen opleidingspraktijk.

Resultaten: Aan de hand van de bovengenoemde procedure werden er enkele aanbevelingen aangepast. De verschillende risicofactoren voor VTE werden kritisch bekeken en de achterliggende evidentie onderzocht. Waar nodig werd de huidige Duodecim lijst van risicofactoren aangepast of aangevuld. De aanbeveling rond doorverwijzing houdt in dat preventie van VTE bij zwangere vrouwen best in de tweede lijn gebeurt. Ook hier werd de achterliggende evidentie kritisch bekeken en beoordeeld.

Conclusie: De Duodecim richtlijn "Prevention of venous thromboembolism" werd aangepast aan de hand van huidige internationale en Belgische EBM-informatie. Een up-to-date lijst van risicofactoren voor veneuze trombo-embolie werd opgesteld zodat de Belgische huisarts deze kan raadplegen. Er wordt aanbevolen door te verwijzen naar de tweede lijn in geval van preventie van veneuze trombo-embolie bij zwangere vrouwen.

ICPC code: K94.1, K93 (longembolie)

2. Inleiding

Veneuze trombo-embolie (VTE) is een overkoepelend begrip dat zowel diep veneuze trombose (DVT) als longembolie (LE) omvat. De incidentie van DVT in de huisartsenpraktijk is 0,5 tot 1.5 per 1000 patiënten per jaar en is bij vrouwen hoger dan bij mannen. De jaarlijkse incidentie van longembolie ligt lager, namelijk ongeveer 0,2 per 1000 patiënten. De incidentie van beide aandoeningen stijgt met de leeftijd. (1, 2) Bovendien komt een recidief-DVT of longembolie binnen 5 jaar voor bij ongeveer 30% van patiënten met een idiopathisch VTE. (3-5) Naast een hoge mortaliteit, gaat een VTE ook gepaard met een belangrijke morbiditeit.(6, 7) Bij 15 tot 50% van de patiënten met DVT treedt het post trombotisch syndroom op, een term om de gevolgen van veneuze insufficiëntie na DVT te beschrijven.(8) Dit houdt een slechtere levenskwaliteit in voor de patiënt, met oedeem, jeuk, pijn, trofische stoornissen en dergelijke.(9)

Preventie van veneuze trombo-embolie is een belangrijk onderwerp, dat vooral gekend is in het kader van orthopedische chirurgie. De meeste richtlijnen zijn dan ook gericht op de ziekenhuispopulatie. Huisartsen hebben echter ook een belangrijke rol om die risicopatiënten op te sporen en preventiemaatregelen toe te passen, vooraleer een trombose optreedt. Indien een VTE namelijk tijdig herkend en juist behandeld en opgevolgd wordt, kan dit voor de patiënt een groot verschil in levenskwaliteit betekenen. De verschillende risicofactoren zijn echter niet altijd evengoed gekend en worden vaak niet genoteerd in het elektronisch medisch dossier (EMD). Bovendien bestaat er geen uitgeschreven Belgische richtlijn over de opsporing, opvolging en behandeling van hoog-risicopatiënten voor DVT. Bijgevolg is het belangrijk dat er een eenvoudige, up-to-date en duidelijk toepasbare richtlijn op maat van de Vlaamse Huisarts kan worden opgesteld.

Het initiatief EBMpracticeNet kwam tot stand naar aanleiding van de nood om toepasbare richtlijnen ter beschikking te stellen van Belgische huisartsen. Zij bieden immers een elektronisch platform dat gratis toegang biedt tot evidence based medicine (EBM) richtlijnen. Sinds 2012 worden de internationaal geaccrediteerde Finse Duodecim richtlijnen stapsgewijs omgezet naar de Belgische context. Samen met twee collega HAIO's Yet Ceulemans en Lauranne De Decker ben ik de uitdaging aangegaan om de richtlijn omtrent preventie van veneuze trombo-embolie aan te passen.

3. Doelstellingen

EBMPracticeNet stelde een lijst op van Duodecim richtlijnen die een negatieve beoordeling kregen op basis van kwaliteit van inhoud, consistentie van aanbeveling met inhoud en/of toepasbaarheid in de Belgische context. Deze richtlijnen worden doorverwezen voor een herziening.

Uit deze lijst kozen wij de richtlijn 'Preventie van veneuze trombo-embolie' om mee aan de slag te gaan. We volgden nauwgezet de stappen die beschreven zijn in het Handboek voor huisartsen in opleiding over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be: "Adaptatie Duodecim Richtlijnen"(10). Dit handboek werd geschreven aan de hand van de "Adapte Manual and Resource Kit"(11).

Het hele proces van adaptatie verliep in 3 fasen, waarbij we de twee eerste fasen gezamenlijk doorliepen. Het doel van deze masterproef is om de zorg en preventie van veneuze trombo-embolie

voor patiënten uit de eerste lijn te optimaliseren en praktische, bruikbare aanbevelingen te ontwikkelen voor de huisarts. Een grondig inhoudelijke evaluatie met waar nodig aanpassingen zal dus uitgevoerd worden.

4. Materiaal en methode

De Duodecim-adaptatie verloopt aan de hand van een gestructureerde methode, opgebouwd uit drie fasen. In de eerste fase zal een toetsing gebeuren van de Finse Richtlijn aan de hand van internationale literatuur en volgens het GRADE-systeem. In een tweede fase zal aan de hand van de gevonden literatuur een geadapteerde richtlijn opgesteld worden. Het werkproces wordt hierbij genoteerd in een gestructureerde matrix, zodat dit op een uniforme en overzichtelijke manier gebeurt. Tot slot wordt in een derde fase de richtlijn in de praktijk geïmplementeerd aan de hand van een peer review en een visgraat-analyse in de eigen opleidingspraktijk. De stappen gevolgd in deze adaptatie werden zorgvuldig genoteerd en weergegeven in een matrix.(12)

4.1. Screeningsfase

De screeningsfase heeft als doel het opstellen van praktische en wetenschappelijk correcte aanbevelingen voor een goede medische praktijkvoering toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Allereerst werden klinische vragen opgesteld, aan de hand waarvan de meest recente en relevante richtlijnen met betrekking tot de preventie van veneuze trombo-embolie werden gezocht in de literatuur. De gevonden informatie werd beoordeeld aan de hand van het GRADE-systeem (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)(13, 14). Vervolgens werd beoordeeld of de aanbevelingen van de Duodecim richtlijn nog up-to-date waren en of ze toepasbaar zijn in de Belgische context. Op basis van dit proces werden de praktijkaanbevelingen geselecteerd voor verdere adaptatie. Na het doorlopen van deze vijf stappen werd de matrix nagelezen door de leescommissie van EBMpracticeNet.

4.1.1. Definiëren van de klinische vragen

Een richtlijn wordt opgesteld aan de hand van een aantal goed gedefinieerde vooropgestelde klinische vragen waarop ze een antwoord probeert te formuleren. Aan elke HAIO werd gevraagd 2-3 klinische vragen op te stellen die de inhoud van de Duodecim-richtlijn dekken. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een PIPOH-opstelling. PIPOH is een afkorting die staat voor:

- P: patient population / disease characteristics
- I: intervention(s) of interest
- P: professionals targeted by the guideline
- O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
- H: healthcare setting and context

De klinische vragen werden zorgvuldig opgesteld zodat ze concreet, kort en duidelijk afgelijnd zijn. Hiervoor werd onder andere www.ebmpracticenettools.be/vraagstelling geraadpleegd.

4.1.2. Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM-publicaties

Na het definiëren van de klinische vragen werden de opgestelde PIPOH-elementen vertaald naar MeSH (Medical Subject Headings)-termen.

Aan de hand van deze zoektermen werd een systematische literatuurzoektocht uitgevoerd in de volgende internationale databanken: G-I-N, guideline.gov, NHS-guideline finder, Trip Database, CEBAM. Aanvullend werd er gezocht naar relevante Belgische EBM-publicaties: KCE, HGR, Minerva, Farmaka, RIZIV, BCFI en FOD gezondheidszorg. In deze zoektocht werden een aantal inclusie- en exclusiecriteria vooropgesteld, waarna een selectie van referenties gemaakt werd.

4.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen

In deze stap wordt een eerste screening van de gevonden richtlijnen uitgevoerd, alvorens een doorgedreven beoordeling kan plaatsvinden. Er werd nagegaan of de gevonden richtlijnen een antwoord geven op de klinische vragen. Het handboek adviseert hierbij een 5 à 7-tal richtlijnen te weerhouden voor beoordeling. Er werd bij de selectie rekening gehouden met de kwaliteit van de verschillende bronnen en er werd een snelle screening uitgevoerd aan de hand van de items 7,9 en 23 van AGREE II.(15) Zo werd er tijdens het begeleidingsmoment aandacht geschonken aan hoog kwalitatieve organisaties zoals National Institute for Health and Care Excellence (NICE), de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) en het Nederlands Huisarten Genootschap (NHG). Ook werd onderzocht of er een update voorhanden was van de gevonden richtlijnen.

4.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Het waarderen van de geselecteerde richtlijnen bestaat uit 5 stappen; het evalueren van de richtlijn met AGREE II, het inventariseren van de inhoud van de aanbevelingen, het waarderen van de aanbevelingen op courantheid, waardering op samenhang en ten slotte de waardering op toepasbaarheid.

4.1.4.1. Evaluatie richtlijnen met AGREE II

In een eerste stap werd het “Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation” of AGREE II instrument gebruikt om de gevonden richtlijnen te beoordelen op kwaliteit. Het AGREE II instrument is een hulpmiddel om de methodologie en transparantie van richtlijnontwikkeling te beoordelen. Het bestaat uit 23 onderdelen verspreid over 6 domeinen; onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing, onafhankelijkheid van de opstellers. (15) Elke richtlijn werd door mezelf en mijn twee collega’s onafhankelijk van elkaar gewaardeerd en de beoordeling op een zevenpuntschaal werd hierbij genoteerd. Bij afwijkende scores werden dezen aangepast door middel van consensus, waarbij de motivatie hiervoor zorgvuldig genoteerd werd in de matrix.

4.1.4.2. Inventariseren van de inhoud van de aanbeveling.

In een volgende stap worden de aanbevelingen uit de verschillende geselecteerde richtlijnen opgelijst per klinische vraag in de matrix. Hierbij worden de onderliggende evidentie en de gegeven graad van aanbeveling (GRADE) zorgvuldig genoteerd om zo een overzicht te krijgen van de voorgestelde aanbevelingen en dezen onderling te kunnen vergelijken.

4.1.4.3. Waardering van de aanbeveling op courantheid.

Vervolgens controleerden we of de geselecteerde richtlijnen nog up-to-date waren. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een watervalprocedure. Vooreerst werden de verschillende PICO-elementen bepaald.(16) PICO is een acroniem en staat voor:

- Patient: definitie van de patiëntenpopulatie
- Intervention: over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
- Comparison: waarmee wordt vergeleken
- Outcome: omvat patiënt outcomes (vb. genezing) zowel als system outcomes (vb. praktijkverschillen) en gezondheidszorg outcomes (daling in ziekte incidentie)

Deze PICO-elementen werden wederom omgezet in MESH-termen om een systematische zoektocht te starten. We zochten eerst in de database van Cochrane en vervolgens op Pubmed. Nieuwe, relevante evidentie werd meegenomen naar de volgende stappen.

4.1.4.4. Waardering van de aanbeveling op samenhang.

Vervolgens is het belangrijk dat een aanbeveling een goede samenhang heeft. Deze wordt beoordeeld in drie stappen: nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag, evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd en als laatste de evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling. Hierbij werden de evidentietabellen van de verschillende richtlijnen opgezocht en bestudeerd.

4.1.4.5. Waardering van de aanbeveling op toepasbaarheid.

In een laatste stap werd nagekeken of de aanbevelingen toepasbaar zijn in een Belgische context. Hiervoor werden de doelgroep, patiëntengroep, de wijze waarop de richtlijn rekening houdt met verwachtingen en voorkeuren van patiënten, toepasbaarheid in een Belgische praktijk (klinische setting, terugbetaling…) en eventuele culturele conflicten voor de implementatie beoordeeld.

4.1.5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Op basis van de vergaarde informatie uit de vorige stappen werd vervolgens beslist of de Duodecim aanbevelingen al dan niet geadapteerd moesten worden. Dit is de meest cruciale stap in het hele adaptatieproces en er werd dan ook zorgvuldig overlegd om dit zo nauwkeurig mogelijk aan te pakken. Indien adaptatie van de aanbeveling nodig was, werd tijdens deze stap bepaald welke richtlijnen of aanbeveling gebruikt werden en of nieuwe evidentie al dan niet een invloed had op het geselecteerde materiaal.

4.1.6. Nazicht door leescommissie

De voorlopige matrix werd voorgelegd voor nazicht door de leescommissie van EBMPracticeNet, zodat er een tussentijdse controle kon gebeuren op het werkproces en de inhoud.

4.2. Adaptatiefase

In de tweede fase, de adaptatiefase, werden de kernaanbevelingen uit de Duodecim richtlijnen zorgvuldig vergeleken met de kernaanbevelingen uit de geselecteerde literatuur vanuit de screeningsfase. Daar waar nodig werden de aanbevelingen herschreven, waarbij de originele stijl van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn werd behouden. Aan de hand van GRADE gaven we elke (geadapteerde) kernaanbeveling een beoordeling van kwaliteit op basis van achterliggende informatie en sterkte van aanbeveling.

GRADE is een methode om op een overzichtelijke wijze met een uniforme codering een inzicht te krijgen over de sterkte van de aanbeveling alsook de kwaliteit van de achterliggende evidentie.

Samenvattend verloopt de bewijskracht en het niveau van aanbeveling op de volgende manier:

Graden van aanbeveling		**Voordelen vs nadelen en risico's**	**Methodologische kwaliteit van studies**	**Implicaties**
1A	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'
1B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1C	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'
2A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen en 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'
2B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
2C	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'

Tabel 1: Grade

Afhankelijk van de gegeven GRADE-score werd de verwoording van de aanbeveling zo aangepast, dat deze overeenkwam met de sterkte van de evidentie.

Om tot een Grade-score te komen werden verschillende stappen doorlopen, volgens de matrix. Eerst werd nagekeken of de weerhouden richtlijnen het niveau van bewijskracht van de aanbeveling vermelden. Vervolgens werd gekeken welke studies de aanbeveling onderbouwen en werd stapsgewijs antwoord gegeven op de volgende vragen:

1) Met betrekking tot de kwaliteit van het bewijs van de studies:
    - Zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)?
    - Zijn de resultaten inconsistent?
    - Zijn er beperkingen in studiedesign (risico op bias)?
    - Zijn de resultaten inconsistent?
    - Betreft het een indirect bewijs?
    - Zijn de resultaten onnauwkeurig? (o.a. breed betrouwbaarheidsinterval; BI)
    - Is er vermoeden van publicatiebias?
    - Is het gemeten effect groot of klein?
    - Is er een rechtstreeks verband tussen interventie en respons?

➔ Rekening houdend met de antwoorden op voorgaande vragen, wat is je algemeen oordeel over de kwaliteit van bewijs? (hoog=A, matig=B, laag=C)

2) Balans tussen voor- en nadelen van de aanbeveling:
    - Is onzeker?
    - Is in evenwicht?
    - De voordelen overtreffen de nadelen?

3) Zijn de waarden en voorkeuren van de doelgroep onzeker of verschillend?
4) Is de aanbevolen interventie kosteneffectief?
5) Is de aanbevolen interventie toepasbaar in de Belgische (huisarts)praktijk?

Op basis van de antwoorden op voorgaande vragen werd vervolgens een voorstel tot Grade of recommendation gemaakt.

4.3. Implementatiefase

De implementatiefase werd onderverdeeld in twee delen: een peer review en het formuleren van een praktijkconsensus.

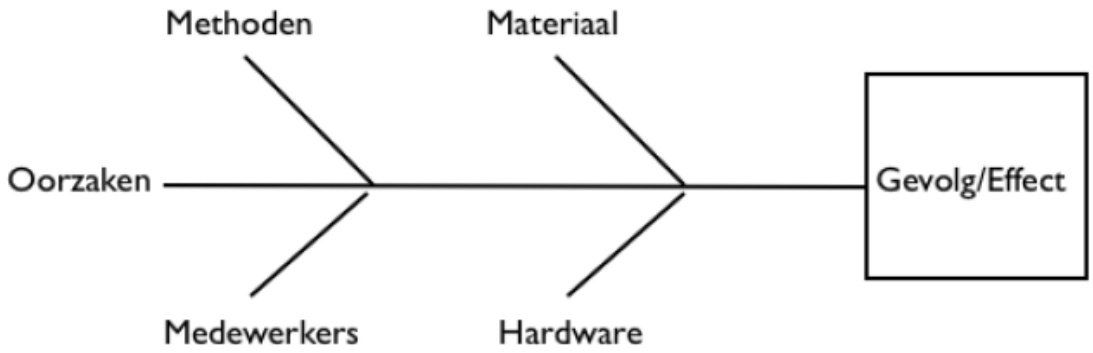
4.3.1. Peer review

In deze stap werd de geadapteerde richtlijn voorgelegd aan drie verschillende seminariegroepen met telkens 10 HAIO's en 1 STACO voor een kritische beoordeling. De verschillende aanbevelingen werden hierbij getoetst door de uiteindelijke gebruikerspopulatie, namelijk huisartsen. Er gebeurde eerst een bevraging van wat er verwacht wordt van een richtlijn rond preventie van VTE aan de hand van een open discussie. Het doel van de Duodecim masterproef werd uitvoerig uitgelegd en vervolgens werden de aanbevelingen gescoord volgens de Likert-schaal via een online enquête systeem, wegens tijdsgebrek tijdens de seminaries. De schaal werd onderverdeeld in 5 niveaus: niet toepasbaar – moeilijk toepasbaar – neutraal – toepasbaar – gemakkelijk toepasbaar. Naast de Likert-schaal werd ook getoetst of de voorgestelde aanbeveling nieuwe informatie was voor de deelnemende personen. Ten slotte was er ook plaats voorzien voor vrije commentaar.

De peer review had als doel om eventuele problemen en valkuilen van de richtlijn in kaart te brengen, aan de hand van de gegeven feedback. Er werd mondelinge toestemming gevraagd aan de deelnemers en de resultaten werden anoniem verwerkt om eventuele bias te voorkomen.

4.3.2. Formuleren van een praktijkconsensus

Als laatste stap gebeurde er een toetsing van de richtlijn in de eigen opleidingspraktijk. De verschillende aanbevelingen werden voorgelegd tijdens een praktijkoverleg. Er gebeurde een visgraatanalyse om eventuele weerstanden voor de toepassing van de richtlijn te ontdekken en vervolgens kwamen we tot een praktijkconsensus.



Figuur 1: visgraatanalyse

5. Resultaten

5.1. Screeningsfase

5.1.1. Definiëren van de klinische vragen

Een Duodecim richtlijn is gestructureerd in een aantal categorieën die betrekking houden op grote thema's, die vervolgens onderverdeeld worden in subthema's. Zo bijvoorbeeld het thema behandeling met subthema's medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling. Elke HAIO kreeg twee subthema's toegewezen om mee aan de slag te gaan. Aan de hand van de vooropgestelde PIPOH-elementen werden er 6 klinische vragen opgesteld, die de inhoud van de richtlijn dekken.

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

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patient/Population	Risicopopulatie veneuze trombo-embolie	
Interventions	Medicamenteuze maatregelen	Niet medicamenteuze maatregelen
Professionals	Huisarts	
Outcomes	Veneuze trombo-embolie	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	

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

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patient/Population	Risicopopulatie veneuze trombo-embolie	
Interventions	Niet medicamenteuze maatregelen	Medicamenteuze maatregelen
Professionals	Huisarts/eerste lijn	
Outcomes	Veneuze trombo-embolie	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	

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

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patient/Population	Patiënt huisartsenpraktijk met risico op veneuze trombo-embolie	
Interventions	(Doorverwijzing) symptomen longembolie, opstart specialistische therapie	
Professionals	Huisarts	
Outcomes	(Veneuze trombo-embolie) mortaliteit/morbiditeit	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	

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

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patient/Population	Risicopopulatie voor veneuze trombo-embolie in de huisartsenpraktijk	
Interventions	Anamnese/KO, INR-controle	
Professionals	Huisarts	
Outcomes	Veneuze trombo-embolie	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	

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

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patient/Population	Algemene populatie	
Interventions	Aanwezigheid risicofactor of aandoening	
Professionals	/	
Outcomes	Ontwikkeling van veneuze trombo-embolie	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	

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

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patient/Population	Patiënten die preventieve medicamenteuze behandeling ondergaan voor veneuze trombo-embolie	
Interventions	Medicamenteuze behandeling	
Professionals	Artsen	
Outcomes	Nevenwerkingen	
Healtcare Setting	Huisartsenpraktijk	

5.1.2. Zoeken van relevante richtlijnen en Belgische EBM-publicaties

De toegepaste inclusiecriteria waren de volgende: richtlijnen over de preventie van VTE, toepasbaar in de eerste lijn die een antwoord bieden op de klinische vraag en waarvan de volledige tekst beschikbaar is. De exclusiecriteria die toegepast werden zijn: publicatiedatum ouder dan 5 jaar, richtlijnen in een andere taal dan Nederlands, Frans, Engels, richtlijnen die geen antwoord bieden op de klinische vragen.

De resultaten die eind december 2015 gevonden werden staan samengevat in de volgende tabel:

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)
G-I-N	Venous thromboembolism	22	> 2010, full text beschikbaar, taal (Nl, Eng, frans), relevantie
Guideline.gov	Prevention AND venous thromboembolism	75	Relevantie, jaartal, eerste lijn, van toepassing op de klinische vraag
Evidence.nhs.uk	Venous thromboembolism	0	
Trip Database	Venous thromboembolism	8	Geen richtlijnen, enkel systematic reviews
Cdlh.be	Prevention venous thromboembolism	20	Relevantie, jaartal, eerste lijn, van toepassing op de klinische vraag
KCE	Veneuze trombo-embolie	0	
HGR-CSS	Veneuze trombo-embolie	4	Relevantie
Minerva	Veneuze trombo-embolie	24	Voornamelijk RCT's, geen richtlijnen (systematic review met meta-analyse rond NOAC's)
Farmaka	Veneuze trombo-embolie	1	Primaire preventie
Riziv	Veneuze trombo-embolie	0	
BCFI	Prevention AND venous thromboembolism	3	Jaartal en relevantie
FOD Volksgezondheid	Prevention AND venous thromboembolism	11	Relevantie, jaartal, eerste lijn, van toepassing op de klinische vraag

We vonden uiteindelijk 6 relevante richtlijnen:

- Graduated compression stockings for the prevention of post-operative venous thromboembolism - Best Practice 12(4) 2008 - Joanna Briggs Institute, Australia
- NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie – Huisarts Wet 2015;58(1):26-35. - Nederlands Huisartsen Genootschap
- Prevention and management of venous thromboembolism A national clinical guideline – 2010, updated October 2015 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis – 2004, revised February 2012 - American College of Chest Physicians (CHEST)
- Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital – 2010 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Clinical Practice Guidelines: Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism - Ministry of Health Malaysia, 2013

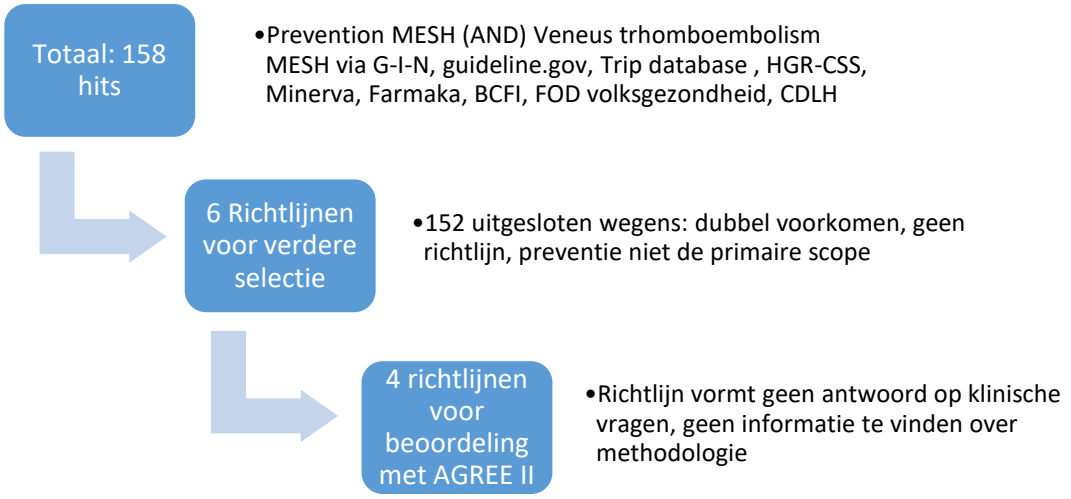
De volgende Belgische EBM-publicaties werden geselecteerd:

- Folia januari 2008: Behandeling en preventie van diepe veneuze trombose
- Folia: Nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik in de preventie van veneuze trombo-embolie bij orthopedische chirurgie, maart 2010
- Minerva 2011 Vol 10 nummer 3 pagina 36 - 37 (Chevalier P.): Rivaroxaban voor diepe veneuze trombo-embolie?
- Minerva 28 05 2011 (Chevalier P.): Dabigatran of rivaroxaban na totale knie- of heupprothese
- Minerva 2006 Vol 5 nummer 1 pagina 10 - 14: Ximelagatran in de behandeling van DVT en VKF
- Geneesmiddelenbrief Farmaka mei 2014: Moet het gebruik van de nieuwe orale anticoagulantia toch gemonitord worden zoals bij de vitamine K-antagonisten?
- Orale anticoagulatietherapie door de huisarts – EBM Practice Net, Gevalideerd door CEBAM in november 2009
- Consensusvergadering - 21 november 2013 Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën (RIZIV)

5.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen.

De methode zoals beschreven in 4.1.3. werd toegepast en liet toe de volgende richtlijnen te weerhouden voor de volgende stap:

- SIGN guideline: Prevention and management of venous thromboembolism A national clinical guideline- update October 2014 (17)
- NICE guideline: Venous thromboembolism:reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism)in patients admitted to hospital - last update June 2015 (18)
- NHG standaard: Diepe veneuze trombose en longembolie (1)
- Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, 2004, revised 2012.(4)



5.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen.

5.1.4.1. Evalueren van de richtlijnen met AGREE II

Vier richtlijnen werden meegenomen voor evaluatie met AGREE II. Op basis van deze beoordeling werd de NHG standaard richtlijn en de CHEST-guideline uitgesloten en werd besloten verder te gaan met de NICE en SIGN guidelines gezien dezen de beste scores hadden.

Stap 4.2-4.5: Inventarisatie, waardering op courantheid, samenhang en toepasbaarheid.

In deze stappen werd de inhoud van de verschillende aanbevelingen geïnventariseerd om zo een overzicht te maken. De gebruikte methoden voor de kracht van aanbeveling verschilden hierbij; de Duodecim en SIGN-richtlijn maken gebruik van het GRADE-systeem, NICE maakt echter gebruik van een andere methode, die verduidelijkt wordt in de matrix.

Vervolgens werd gekeken of de aanbevelingen nog courant waren en werd er gezocht naar nieuwe informatie. Hierbij verschenen nog enkele RCT's met extra informatie, maar de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen bleken nog up-to-date te zijn, rekening houdend met de gevonden updaterapporten.

De samenhang van de verschillende richtlijnen werd ook bestudeerd. Voor de Duodecim richtlijn beschikten we over onvoldoende informatie over de wijze waarop de auteurs de verschillende bronnen linken aan aanbevelingen, waardoor de samenhang niet beoordeeld kon worden. In de NICE-richtlijn worden verschillende samenvattingen en evidentietabellen weergegeven. Over het algemeen waren er weinig discrepanties tussen de interpretatie van de bron en de vertaling naar een aanbeveling. Voor de SIGN-richtlijn werden de bronnen zorgvuldig geciteerd maar werd er niet altijd een samenvatting of evidentietabel gemaakt. Over het algemeen was er hier ook sprake van een goede samenhang tussen bron en aanbeveling. Zowel voor de NICE als de SIGN richtlijn was er transparantie over de gebruikte zoekstrategie, waarbij de zoekperiode, inclusie/exclusiecriteria, zoektermen, … terug te vinden waren.

Ten slotte bekeken we de toepasbaarheid in de Belgische context. We kwamen tot de conclusie dat er voldoende kennis, middelen en ondersteuning aanwezig zijn en er geen grote barrières te vinden zijn,

maar hier en daar een aantal kleine bedenkingen. Dit hele proces met de uitgevoerde zoektocht en gevonden informatie werd nauwkeurig genoteerd in de matrix.(12)

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

✓ SIGN-richtlijn: Prevention and management of venous thromboembolism: A national clinical guideline(17)

Aanbeveling:

CLINICAL ASSESSMENT OF VENOUS THROMBOSIS RISK

D

- **All patients admitted to hospital or presenting acutely to hospital should be individually assessed for risk of venous thromboembolism and bleeding. The risks and benefits of prophylaxis should be discussed with the patient.**
- **The use of a risk assessment method checklist is recommended for this purpose.**
- **The assessment should be repeated regularly and at least every 48 hours.**

Aanvullende uitleg:
Het ontstaan of voorkomen van VTE heeft verschillende oorzaken, waarbij er een aantal risicofactoren beschreven worden die als volgt gegroepeerd kunnen worden:

- Inherent aan het individu, erfelijk vb trombofilie
- Inherent aan het individu, verworven vb obesitas, kanker, gebruik van medicatie
- Het resultaat van een ziekte, ingreep of andere oorzaak van tijdelijk verminderde mobiliteit

In de helft tot driekwart van de gevallen van VTE zijn de risicofactoren te identificeren aan de hand van een zorgvuldig uitgevoerde anamnese en klinisch onderzoek. Er is onvoldoende bewijs dat aantoont of de verschillende risicofactoren additief werken of bij gecombineerd voorkomen een groter effect geven. Wel is dit voor factor V Leiden mutatie en het gebruik van de combinatiepil aangetoond.(19)

De “risk assessment method checklist” zoals hierboven vermeld wordt voornamelijk gebruikt voor gehospitaliseerde patiënten. Een voorbeeld ervan wordt weergegeven in bijlage 1.

De SIGN-richtlijn stelt een tabel op met daarin de verschillende risicofactoren voor VTE. Belangrijk is dat de verschillende risicofactoren alsook de bloedingsrisico’s geen constanten zijn. Zij moeten dan ook regelmatig herbekeken worden en de balans opgemaakt. De richtlijn maakt hierin een onderscheid tussen risicofactoren voor veneuze trombo-embolie in het algemeen en risicofactoren voor recurrente VTE.

Algemene risicofactoren:

- Leeftijd
    - Gebaseerd op vijf verschillende bronnen, waaronder een boek uit 1983(20), een retrospectieve studie en multicenter studie gepubliceerd in het medisch tijdschrift “Thrombosis and Haemostasis”(21, 22), een retrospectieve studie (“The

Worcester DVT Study")(23) en een prospectieve studie gepubliceerd in The Journal of Internal Medicine.(24)
    - De incidentie van een eerste VTE stijgt exponentieel met de leeftijd: in de algemene bevolking neemt de jaarlijkse incidentie toe; 1/10.000 <40j, 1/1000 60-69j, 1/100 op 80 jaar.
    - Opmerking: de leeftijd houdt mogelijk verband met de mate van mobiliteit(25) en de stolling.(26, 27)
- Obesitas
    - Gebaseerd op zes bronnen waaronder een boek uit 1983(20), een retrospectieve studie en multicenter studie gepubliceerd in het medisch tijdschrift "Thrombosis and Haemostasis"(21, 22), een multicenter prospectieve observationele studie waarbij 2119 patiënten geïncludeerd werden(25), een case-control studie(28) en de Framingham studie.(29)
    - Twee tot driemaal meer risico op VTE indien obesitas (BMI > 30kg/m^2)
    - Opmerking: ook hier kan obesitas verband houden met de mate van mobiliteit en stolling.
- Spataders
    - Gebaseerd op 2 bronnen, waaronder een kwalitatieve systematische review die het risico op postoperatieve trombose onderzoekt.(30)
    - 1,5 tot 2,5 maal hoger risico na major general/orthopaedic surgery bij spataders preoperatief.
- Familiale voorgeschiedenis VTE
    - Gebaseerd op een case-control studie met 1605 patiënten.(31)
    - Een positieve familiale voorgeschiedenis (eerste graad) verdubbelt het risico op veneuze trombose meer dan tweemaal (odds ratio 2.2 [95% confidence interval] [1.9-2.6]) en tot viermaal als meer dan 1 verwante (3.9 [2.7-5.7]) aangedaan is.
- Trombofilie
    - "Low coagulation inhibitors (antithrombin, protein C or S), Activated protein C resistance (eg factor V Leiden), High coagulation factors (I, II, including prothrombin G20210A, VIII, IX, XI), antiphospholipid antibodies, high homocysteine: 1,5 to 2,5-fold VTE risk, elevated lipoprotein(a) > 300mg/l: 1,8-fold risk of VTE.
    - Gebaseerd op zeven studies. De studie van Greaves et al. bestuderen de invloed van labotesten voor hereditaire trombofilie op de klinische praktijk. (32) Vossen et al. bestudeerden het optreden van VTE bij asymptomatische dragers van een erfelijke coagulatiestoornis. Zij concluderen dat bij deze populatie het optreden van VTE niet opweegt ten opzichte van het bloedingsrisico verbonden aan farmacologische profylaxis bij het overwegen van een behandeling.(33) Een derde bron betreft een richtlijn omtrent het onderzoek en management van hereditaire trombofilie.(34)
- "Other thrombotic states"
    - Kanker
        - Blom et al. bestudeerden het risico op VTE bij kankerpatiënten uitvoerig in een grote cohortstudie met 66329 patiënten.(35)

        - Vergeleken met de algemene bevolking is er een 5-7 maal verhoogd risico op een eerste VTE en een verhoogd risico op recurrente VTE. Het risico verschilt naargelang het type kanker en eventuele behandelingen geassocieerd met de kanker (chemotherapie, chirurgie, epo).
    - Metabool syndroom
        - De studie waarop de SIGN-richtlijn zich baseert beschrijft een tweevoudig risico op VTE bij personen met metabool syndroom. De resultaten zijn echter niet conclusief.(36) Een recenter artikel beschrijft een case-controle studie waarbij deze hypothese wordt getest. Zij weerleggen de link tussen metabool syndroom en het ontstaan van VTE en benadrukken dat vooral obesitas, als deel van het metabool syndroom, hierin een rol speelt, maar niet de cluster van symptomen.(37)
    - Chronische hiv-infectie
        - Hierbij wordt een systematische review aangehaald als bron, waarbij er 10 studies geanalyseerd werden. Zo vinden ze een incidentie van VTE die 2 tot 10 keer hoger ligt bij HIV-patiënten in vergelijking met een gezonde populatie. Toch zijn er een aantal beperkingen in de studies. Het gaat namelijk om retrospectieve cohortstudies met selectie bias, confounders en waarbij meestal geen controle-populatie werd gebruikt.(38)
    - Hartfalen, recent myocardinfarct/beroerte, ernstige acute infectie, inflammatoire darmziekten, nefrotisch syndroom, myeloproliferatieve ziekte, paraproteinemie, ziekte van Bechet, paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie.
        - Geen uitdrukkelijke bronnen bij vermeld…
    - Sikkelcel ziekte en dragerschap(39)
- Combinatiepil, hormone replacement therapy (HRT) en anti-oestrogenen
    - Gebaseerd op vier bronnen, waaronder een systematische review van Vandenbroucke et al. die de andere bronnen ook vermeld.(40)
    - Voor de combinatiepil wordt een drie tot zesvoudig risico op VTE gevonden ten opzichte van vrouwen die de pil niet nemen. Binnen de verschillende combinatiepillen is er nog een verschil tussen de tweede en derde generatie. Deze laatste geeft een verdere stijging van het risico op VTE met een factor 1,7.(41)
    - HRT in orale vorm geeft een stijging van het risico op VTE met een odds ratio van 2,4 (95% CI: 1.9, 3.0). Deze associatie werd niet teruggevonden voor transdermale HRT en zou dus veiliger kunnen zijn.(42)
    - Raloxifen en tamoxifen geven een twee tot drievoudig risico op symptomatische VTE.(43)
- Zwangerschap & puerperium
    - Het risico op VTE geassocieerd met zwangerschap en het puerperium werd onderzocht door Romero et al. in een systematische review. Zwangerschap brengt een 10voudig verhoogd risico met zich mee en het puerperium een 25voudig verhoogd risico.(44) Een begeleidende trombofilie verhoogt dit risico nogmaals.
    - Een belangrijke opmerking hierbij is dat het absolute risico op VTE geassocieerd met zwangerschap zeer laag is (1,23/1000 patiënten jaren).
- Immobiliteit
    - Bronnen worden niet vermeld

    - Bedrust >3d, gips, paralyse: 10voudig verhoogd risico op VTE. Dit risico neemt toe met de duur.
- Immobiliteit door reizen
    - Het absolute risico op VTE geassocieerd met lange vliegtuigreizen (>4u) is ook toepasbaar op andere manieren van transport (auto, trein,…)(45)
    - Het verhoogde risico is het hoogst in de eerste week na reizen, maar zou tot acht weken verhoogd blijven.(46, 47)
- Hospitalisatie
    - Acuut trauma, acute ziekte, operatie: 10x risico VTE(21, 48)
- Anesthesie
    - Het risico op postoperatieve VTE bij algemene anesthesie is twee tot driemaal verhoogd in vergelijking met spinale/epidurale chirurgie.(30, 49)
- Centraal veneuze katheter:
    - Verhoogd risico bij femorale route (11,5x verhoogd t.o.v. subclaviculaire acces)

Risicofactoren voor recurrente VTE:

- Idiopathische VTE in het verleden
    - Hierbij wordt een bron vermeld waarin een “recurrence rate” van 5% per jaar wordt gevonden.(50)
- Mannelijk geslacht
    - Dit fenomeen werd bestudeerd door Lijfering et al. bij families met trombofilie, die tot de conclusie kwamen dat mannen een hoger relatief risico (RR 1,6) hebben dan vrouwen voor recurrente VTE.
- Obesitas (hazard ratio 1,6)
- Trombofilie
    - Het risico op recurrente VTE is niet toegenomen bij patiënten met factor V Leiden (heterozygoot of homozygoot) of protrombine gen G20210A81, maar kan wel gestegen zijn bij patiënten met antitrombine deficiëntie.(33)

✓ 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 on admission to identify those who are at increased risk of venous thromboembolism (VTE).
- Regard medical patients as being at increased risk of VTE if they:
    - have had or are expected to have significantly reduced mobility for 3 days or more **or**
    - are expected to have ongoing reduced mobility relative to their normal state and have one or more of the risk factors shown in Box 1.
- Regard surgical patients and patients with trauma as being at increased risk of VTE if they meet one of the following criteria:
    - surgical procedure with a total anaesthetic and surgical time of more than 90 minutes, or 60 minutes if the surgery involves the pelvis or lower limb
    - acute surgical admission with inflammatory or intra-abdominal condition
    - expected significant reduction in mobility
    - have one or more risk factors shown in Box 1.

Grade of recommendation: Regard, Selection Criteria: A, B, C, Implementation support: W, X Y (bijlage 2)

Aanvullende uitleg:
De NICE-richtlijn benadrukt ook het belang van het opmaken van een balans tussen de voor-en nadelen van eventuele thromboprophylaxis. Alle evidentie voor de verschillende risicofactoren bestaat uit systematische reviews. Als opmerking geldt dat er niet in alle studies een accurate diagnose uitgevoerd werd voor VTE en dat het niet steeds mogelijk is om gepoolde risico ratio's te beschrijven gezien de studies anders uitgevoerd werden. Bovendien werd er geen informatie gevonden over de interactie of het additieve effect van de verschillende risicofactoren in de literatuur. Ten slotte is de focus van de richtlijn preventie van VTE bij gehospitaliseerde patiënten.

- Leeftijd
    - Aan de hand van twee systematische reviews (evidentie 2+) met in totaal elf studies, besluit de 'guideline development group' (GDG) dat een toenemende leeftijd geassocieerd is met een toegenomen risico op VTE. (30, 51) De cut-off leeftijd verschilt echter naargelang de studies. De GDG besluit via consensus deze te plaatsen op 60 jaar.
- Obesitas
    - Ook voor obesitas worden dezelfde twee systematische reviews aangehaald. Edmonds et al. beschrijven zeven studies, waarbij vijf studies een duidelijke associatie vonden tussen obesitas en een verhoogd risico op VTE. De andere twee studies vonden geen significant verschil in risico.(30) Rocha et al. identificeerden negen studies, waarbij er vijf een significant verhoogd risico aantoonden bij obesitas (OR tussen 2,0 en 3,92).(51)
    - Obesitas wordt gedefinieerd als een BMI ≥ kg/m^2

- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van VTE
    - Edmonds et al. beschrijven hierbij vier studies. De resultaten van drie van de studies werden gepoold en komen tot een odds ratio van 5,18 voor de associatie tussen een voorgeschiedenis van veneuze trombose en het risico op VTE.(30) Rocha et al. tonen ook een significante associatie aan tussen een voorgeschiedenis van VTE en het risico op een toekomstige VTE. Hiervoor werden zes studies bestudeerd, waaronder vier case-controle studies en 2 cohortstudies.
    - De GDG besluit ook dat het naast een persoonlijke voorgeschiedenis belangrijk is om na te vragen of er een familiale voorgeschiedenis is bij een eerste graad verwant om eventuele erfelijke trombofilieën te identificeren.
- Gekende trombofilie
    - Er bestaat een duidelijke associatie tussen verschillende erfelijke trombofilieën en een verhoogd risico op VTE. Zo werd dit aangetoond voor factor V leiden mutatie, resistentie tegen het geactiveerde proteïne C (APC), Lupus anticoagulans, antitrombine III-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, protrombine genmutatie en verhoogde plasma levels van stollingsfactoren VII, VIII, IX, XI.(30, 51, 52)
- Spataders
    - Zowel Edmonds als Rocha et al. beschrijven een verhoogd risico op VTE bij personen met spataders, met een odds ratio van 2,5 gemiddeld.(30, 51)

- Cardiovasculaire factoren
    - Edmonds et al. bekeken twee studies die de link tussen een recent myocardinfarct, hypertensie en congestief hartfalen enerzijds en het optreden van VTE anderzijds bestudeerden. Voor geen enkele van deze risicofactoren werd een significante associatie gevonden met postoperatieve DVT.(30) Rocha et al. bestudeerden vijf studies voor de link van congestief hartfalen en het optreden van VTE. Hierbij vonden ze een verhoogd voorkomen van VTE, met een stijging van het risico bij dalende ejectiefractie en toenemende functionele weerslag.
- Orale anticonceptie
    - Orale contraceptie verhoogt het risico op postoperatieve DVT (OR 2,48).(30) Bovendien geeft de derde generatie combinatiepil een hoger risico dan de tweede generatiepil (OR 1,7).(41) Het “Royal College of Obstetricians and Gynaecologists” (RCOG) stelde een richtlijn op betreffende VTE en hormonale anticonceptie.(53) Daarnaast geeft het “British National Formulary” (BNF) de raad om oestrogeen bevattende contraceptie te stoppen vier weken voor een grote ingreep of alle chirurgie betreffende de onderste ledematen of een ingreep met het gevolg van immobilisatie ter hoogte van de onderste ledematen. Dit advies geldt niet voor progesteron only methoden.
- HRT
    - The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists beschrijven in hun richtlijn een relatief risico tussen de 2,1 tot 6,9.(54) Miller et al. berekenden een relatief risico van 2,14 vanuit 12 studies. De risico-inschatting is ook hoger in het eerste jaar en hoger voor de orale middelen ten opzichte van transdermale preparaten.(55)
- Kanker en chemotherapie
    - Een systematische review van negen studies toonde een verhoogd risico op VTE bij verschillende types kanker (pooled OR 2,94).(30) Een andere systematische review (evidentie 1+) bestudeerde de vasculaire en neoplastische events geassocieerd met tamoxifen. Zij vonden een verhoogd risico op LE en DVT.(56)
- Langdurig reizen
    - Een systematische review van Aryal et al. (evidentie 2+) onderzocht het verhoogde risico op VTE voor lange reizen. Zij concludeerden dat een reis van drie uur of meer in de voorbije vier weken een verhoogd risico op VTE geeft. Wel is het belangrijk op te merken dat personen die lange reizen maken meestal gezonder zijn dan de algemene populatie, wat de resultaten kan beïnvloeden.(57)
- Opname intensieve zorgen
    - Rocha et al. geven een relatief risico van 1,8 tot 2,9 voor een opname op intensieve zorgen en het risico op VTE. De incidentie van DVT voor deze patiëntenpopulatie is 25-30% zonder profylaxis.(51)
- Ernstige medische ziekte
    - Ook hier geven Rocha et al. een verhoogd risico aan acute reumatologische ziekten, IBD, infecties, nefrotisch syndroom, respiratoire ziekten en beroerte.(51)
- Verminderde mobiliteit
    - Acute hemiplegie werd geïdentificeerd als risicofactor voor VTE. Ook verminderde mobiliteit werd onderzocht als risicofactor, waarbij tevens een verhoogd risico op

VTE werd geassocieerd. De definities van verminderde mobiliteit verschilden echter naargelang de studies.(51) De GDG definieerde deze term als volgt; bed gebonden, niet in staat om zonder hulpmiddelen te wandelen of een groot deel van de dag doorbrengen in bed of in een stoel.

- Chirurgie
    - Het risico op VTE verschilt naargelang het type chirurgie. De GDG besliste aan de hand van consensus en op basis van literatuur dat operaties onder algemene narcose een verhoogd risico zou opleveren en dat vanaf 90 minuten narcose de opstart van VTE-profylaxis zou moeten overwegen worden. Voor chirurgie van pelvis en onderste ledematen geldt 60 minuten of meer als verhoogd risico.
- Zwangerschap en puerperium(58)
    - Binnen deze risicofactor zijn er nog specifieke risicofactoren beschreven in de richtlijn. Voor een overzicht zie bijlage 3.
- Dehydratatie
    - Kelly et al. vonden een sterke associatie tussen dehydratatie na ischemische beroerte en het optreden van VTE.(59) Er werden geen RCT's gevonden die het effect van orale hydratatie op het voorkomen van VTE bestuderen.

2) <u>Klinische vraag: Wanneer moet de tweede lijn ingeschakeld worden in de preventie van veneuze trombo-embolie?</u>

Voor beide richtlijnen geldt dat de focus ligt op gehospitaliseerde patiënten. Gezien er enigszins overlap bestaat tussen behandeling en preventie van VTE wordt hieronder vermeld wat er over "outpatients" wordt beschreven. Een duidelijk antwoord op de bovenstaande vraag werd echter niet teruggevonden.

✓ SIGN-richtlijn: Prevention and management of venous thromboembolism: A national clinical guideline(17)

Aanbeveling:

B	**Outpatient therapy of DVT may be considered for selected patients with appropriate support services in place.**

Aanvullende uitleg:
Een Cochrane review (evidentie 1+) beschrijft zes RCT's met in totaal 1708 patiënten met acute DVT die gerandomiseerd werden in "outpatient treatment" met LMWH of "inpatient treatment" met UFH of LMWH. Belangrijke beperkingen werden beschreven waaronder een hoge exclusie rate, gedeeltelijke behandeling in het ziekenhuis vooraf bij de outpatient groep en de vergelijking van LMWH met UFH. De studies tonen aan dat patiënten die thuis behandeld werden met LMWH minder kans hadden op het heroptreden van VTE vergeleken met patiënten die in het ziekenhuis behandeld werden met UFH of LMWH (RR 0,61). Tevens werd in de eerste groep een lager mortaliteitsrisico gevonden (RR 0,72) en minder grote bloedingen (RR 0,67). De conclusie uit de review is dat een thuisbehandeling kosteneffectief is en de voorkeur van patiënten. Ze is even veilig en effectief als een behandeling in het ziekenhuis voor DVT mits de patiënten zorgvuldig geselecteerd werden en er de nodige voorzieningen aanwezig zijn.(60)

De vraag stelt zich nu welke patiënten in aanmerking komen voor een dergelijke thuisbehandeling. Dit werd beschreven door Trujillo et al. (evidentie 4) aan de hand van gegevens van een Spaans register voor VTE. Bilaterale DVT, nierinsufficiëntie, lichaamsgewicht < 70kg, recente immobiliteit, chronisch hartfalen en kanker waren geassocieerd met een verhoogd risico op een nadelige uitkomst. Patiënten met een laag risico hadden 1,2% incidentie van een nadelige uitkomst ten opzichte van 6,8% bij hoog risicopatiënten.(61) De British Committee for Standards in Haematology richtlijn stelt een lijst op van patiënten die niet in aanmerking komen voor thuisbehandeling: bijkomende ernstige medische pathologie, ernstige acute veneuze obstructie, ernstige pijn, nierinsufficiëntie, significant communicatie- of mobiliteitsprobleem, slechte sociale omstandigheden, gekende heparine allergie en personen met een actieve bloeding of hoog risico op bloeding.(62)

Aanbeveling:

B	**Validated prognostic models to identify patients at low risk of adverse outcomes may be incorporated into treatment algorithms for the management of patients with PE to identify those suitable for outpatient management or early discharge.**

Aanvullende uitleg:
Ongeveer 35% van patiënten die thuis behandeld worden voor een DVT hebben een subklinische longembolie. Er is zeer weinig evidentie over de veiligheid van thuisbehandeling van longembolieën of verdere opvolging na vroeg ontslag uit het ziekenhuis. Mogelijks zou een thuisbehandeling voor zorgvuldig geselecteerde, compliante laag-risicopatiënten veilig kunnen zijn. Er is echter te weinig goed onderbouwde evidentie voor. De voorkeur bij behandeling van longembolie is vroeg ontslag uit het ziekenhuis. (63)

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

Gezien de NICE-richtlijn toepassing heeft op gehospitaliseerde patiënten, werd er geen antwoord gevonden op de bovenstaande vraag in deze richtlijn.

5-7. Selectie van aanbevelingen, nazicht en adaptatiefase

Op basis van voorgaande stappen werden de onderstaande aanbevelingen geformuleerd en werd er telkens een GRADE-score aan toegekend. Voor een overzicht van de andere klinische vragen verwijs ik naar de werken van mijn collega's Lauranne De Decker en Yet Ceulemans. Onze matrix werd nagekeken door Dr. Hanne Cloetens met een overzicht van de feedback. Bij een aantal stappen werd gevraagd om meer uitleg te geven over de manier van redeneren en bij de beoordeling van toepasbaarheid in België moesten we ons enkel focussen op de praktische implementatie van de aanbevelingen, niet over de inhoud ervan.

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

Oorspronkelijke aanbeveling:

- 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 postpartum, 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 thrombocythemia, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, myeloma, asparaginase medication, venous insufficiency, obesity, smoking, clozapine medication, central venous catheter.

Bespreking:

- De aanbeveling is hier een enorm lange opsomming van risicofactoren, wat niet heel gemakkelijk leest. Inhoudelijk is ze echter wel correct.
- Er wordt een lichte adaptatie uitgevoerd gezien aanvullende informatie uit de SIGN en NICE-guideline en de Belgische EBM-informatie uit de folia.

Geadapteerde aanbeveling:

- In addition to hereditary (intrinsic) factors there are extrinsic factors and conditions that predispose a person to VTE. <u>Consider</u>: 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 postpartum, 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 thrombocythemia, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, myeloma, asparaginase medication, venous insufficiency, obesity, smoking, clozapine medication, central venous catheter, <u>age over 60 years, critical care admission, first-degree relative with a history of VTE.</u>

Graad van evidentie:

Graad 2B. De evidentie uit de NICE-richtlijn krijgt een score 2+ (zie bijlage 4). Dit houdt in dat het gaat om goed uitgevoerde case-control of cohortstudies met een laag risico op confounding, bias of toeval en een matige waarschijnlijkheid dat het relationeel verband oorzakelijk is. In de SIGN-richtlijn wordt het evidentie niveau niet uitdrukkelijk vermeld voor alle bronnen. De aanbeveling uit de SIGN-richtlijn krijgt een graad D, wat wijst op “extrapolated evidence from studies rated as 2+”.

Bij nazicht gaat het inderdaad ook om systematische reviews, case-controle of cohortstudies. Er is een evenwicht tussen de voor- en nadelen en er zijn geen kosten aan verbonden. We stellen voor de risicofactoren te overwegen en dit is afhankelijk van de patiënt, de omstandigheden of maatschappelijke waarden. Vandaar dat het beschouwd wordt als zwakke aanbeveling met een matig niveau van bewijskracht. Wat betreft de toepassing in de Belgische praktijkvoering geldt de opmerking dat de risicofactoren moeten kunnen worden genoteerd in het elektronisch medisch dossier (EMD).

Aanvullende informatie uit de Duodecim richtlijn:
Voor chirurgische patiënten wordt er een indeling gemaakt op basis van risico op VTE:
Low risk (risk of VTE 2–3[–10]%):

- Minor surgery (< 30 minutes), no additional risk factors
- Non-major surgery, age < 40 years, no additional risk factors

Moderate risk (risk of VTE 10–30%):

- Minor surgery, additional risk factors
- Non-major surgery, age 40–60 years, no additional risk factors
- Major surgery, age < 40 years, no additional risk factors

High risk (risk of VTE 50–80%):

- Major surgery, age > 40 years or a history of DVT or PE or cancer, cancer surgery (particularly in the abdominal or pelvic area)
- Thrombophilia
- Knee or hip arthroplasty, hip fracture
- Major trauma, spinal injury

The risk assessment must consider the patient's individual predisposing factors as well as the type of surgery. Thromboprophylaxis must be administered routinely to patients in moderate or high risk groups unless contraindicated. Prophylaxis should be administered more often to patients with risk factors undergoing low-risk surgery and the duration of therapy should be increased in high-risk patients. Thromboprophylaxis should last for at least 10 days in moderate-risk situations and 4–5 weeks in high-risk situations. In some cases, thromboprophylaxis must be extended, for example, for 3 months if complications arise during the recovery period or the risk of thrombosis is very high. LMWH should be used in patients with cancer, otherwise warfarin may be started unless contraindicated. Immobility, e.g. plaster cast treatment, increases the thrombosis risk. Prolonged immobility (e.g. long-haul flights of more than 6 hours duration) should be avoided both pre- and postoperatively for about 1 month. Spinal anaesthesia should be preferred if possible and the patient's fluid balance optimised. The surgery-associated increased risk of thrombosis continues for 1–3 months even if the patient were ambulatory.

The use of LMWH should be considered in all patients who are confined to bed for more than 3 days and have one or more of the above-mentioned risk factors.

Patients with active cancer, metastatic cancer in particular are at an increased risk of VTE. A non-provoked VTE may be the first manifestation of a latent malignant disease. The risk of VTE is highest in cancer surgery involving the lower abdomen, in adenocarcinomas, cancers spread via the circulatory system, brain tumours and in cancers that mechanically obstruct the flow of blood.

For high-risk patients, the following is recommended during long flights (over 6 hours): the wearing of anti-embolism stockings (grade A), non-alcoholic beverages 100 ml/hour in addition to normal fluid intake and calf muscle exercises. The same applies to long car and train journeys, but the cabin air pressure in an aeroplane and dryness of the air increase the risk of VTE. LMWH may also be used in patients with known thrombophilia or a history of VTE but no long-term warfarin therapy (a single prophylactic dose half an hour before the flight will offer cover for about 12 hours). Aspirin is not recommended as thromboprophylaxis, for example, during long-haul flights (grade D).

Klinische vraag 2: Wanneer moet de tweede lijn ingeschakeld worden in de preventie van veneuze trombo-embolie?

Oorspronkelijke aanbeveling:

- Prevention of VTE during pregnancy: Thromboprophylaxis is carried out in specialist care

Bespreking:

- Deze aanbeveling is zéér beknopt en beperkt zich tot zwangere vrouwen. Er wordt niet vermeld wanneer er bijvoorbeeld bij zwangere vrouwen aan preventie moet worden gedaan. Bij verder nazicht in de literatuur bestaat er echter veel verwarring rond dit onderwerp. Het best wordt dit beschreven in de richtlijn van het RCOG, waarbij een duidelijke risicostratificatie wordt weergegeven.(58) Inhoudelijk gezien kan er echter weinig worden opgemerkt, waardoor er besloten wordt de aanbeveling niet te adapteren.
- Verschillende andere bronnen werden geraadpleegd. De conclusie luidt vaak dat er onvoldoende bewijs is om goede aanbevelingen te maken omtrent tromboprofylaxis tijdens de zwangerschap en het puerperium.(64-66)
- Het leek ons voornamelijk belangrijk dat het vanuit de eerste lijn duidelijk is wanneer er bij een zwangere vrouw aan tromboprofylaxie moet worden gedacht en doorverwezen. Dit kan als aanvullende informatie worden toegevoegd aan de aanbeveling. Zo lijkt het belangrijk uit de evidentie om te denken aan tromboprofylaxie bij zwangeren in geval van VTE in de voorgeschiedenis, een belangrijke familiale voorgeschiedenis, vrouwen die reeds anticoagulantia nemen en zwangeren die een operatie moeten ondergaan, inclusief keizersnede.

→ Graad 2B: De NICE-richtlijn verwijst voor de verschillende risicofactoren voor VTE bij ambulante zwangere vrouwen naar de richtlijn van het RCOG, gezien dit buiten de scope van de richtlijn valt. De SIGN-richtlijn stimuleert de gebruiker om de preventie en management van VTE bij zwangeren op een multidisciplinaire manier aan te pakken, op basis van consensus. Ook zij verwijzen naar de richtlijn van het RCOG. In de Duodecim richtlijn staat er geen GRADE vermeld. Zij gebruiken de CHEST-guideline als bron, maar ook hier wordt de informatie voornamelijk uit observationele studies gehaald en is de evidentie dus laag. Afhankelijk van de situatie of het soort patiënt kan de aanpak van de arts verschillen. (67)

Aanvullende informatie uit de Duodecim richtlijn:
High risk of VTE:

- Previous DVT or PE and a continuing risk factor (e.g. thrombophilia, obesity, inflammatory disease)
- Patients with a hereditary or acquired blood coagulation disorder. (Zie bijlage 5)

- In antithrombin deficiency, the risk is so high that prophylactic treatment must always be given, even if the patient has no history of thrombosis. Antithrombin supplementation is also necessary during major operations and delivery/caesarean section.
- Acquired coagulation disorders with a high risk of VTE include antiphospholipid syndrome and myeloproliferative diseases (e.g. polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, or myeloma). A haematologist must always be consulted in these cases.
- Principles of prophylaxis in cases where the thrombotic tendency is caused by prothrombin or factor V gene mutation:
    - A heterozygote with no previous history of VTE; prophylaxis is only indicated in case of a caesarean section, immobility or other risk situation (e.g. surgery, fracture)
    - A heterozygote with previous history of VTE; prophylaxis is indicated during pregnancy and the postpartum period.
    - A homozygote; prophylaxis is indicated regardless of whether or not the patient has a previous history of VTE.
    - Double heterozygosity is treated similar to homozygosity.
- Pregnancy in a patient who requires long-term anticoagulant therapy needs to be discussed and planned with a specialist physician (cardiologist, neurologist, haematologist). LMWH is usually used in (near) therapeutic doses.
- For pregnant patients with a prior episode of VTE associated with a transient risk factor and no thrombophilia, clinical surveillance is recommended and if there are no signs of thrombosis, prophylaxis need not be started until the postpartum period.

Implementation in specialist care:

- Prophylaxis with LMWH should be started as soon as pregnancy is confirmed or after the first trimester.
- The thrombotic risk is greatest during late pregnancy when the doses of LMWH should be higher. The dosage is determined by measuring anti-factor Xa activity (the target reading is 0.3–0.5 measured 12 hours after the injection or 0.7–1.0 measured 4 hours after the injection).
- Anticoagulant therapy should continue for 6 weeks after delivery, but warfarin may be introduced after the delivery. Warfarin is contraindicated in early and late pregnancy.

5.3. Implementatiefase

5.3.1. Peer review

De peer review vond plaats in drie verschillende seminariegroepen (seminariegroep Malle onder leiding van Dr. Luc Van Imschoot, seminariegroep Wilrijk o.l.v. Dr. Bart Van Balen en seminariegroep Antwerpen centrum o.l.v. Dr. Bram Spinnewijn). Voor alle peer reviews werd er nauw samengewerkt met de verschillende onderzoekers.

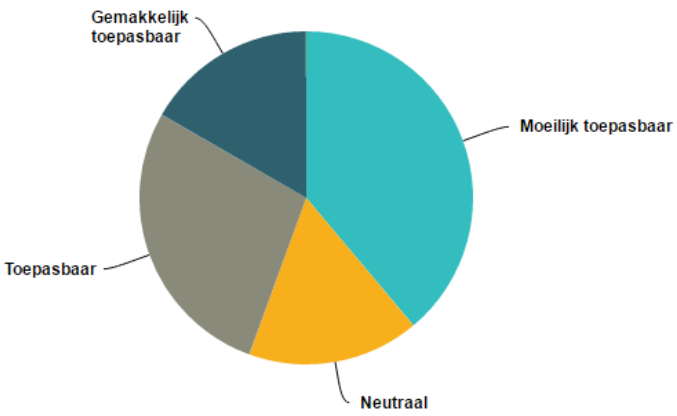
Een online enquête systeem werd gebruikt om de verschillende aanbevelingen te scoren. De vragen werden gezamenlijk opgesteld en er werd gebruik gemaakt van een Likert-schaal. Op deze manier kon de toepasbaarheid van de aanbevelingen getest worden. Per aanbeveling werd gevraagd aan de artsen om deze te scoren op de volgende manier:

Niet toepasbaar – Moeilijk toepasbaar – Neutraal - Toepasbaar – Gemakkelijk toepasbaar

Verder werd nagevraagd waarom deze aanbevelingen wel/niet toepasbaar zijn in de huidige opleidingspraktijk en of dit nieuwe informatie betreft. In totaal namen 18 artsen deel aan de online enquête.

1) <u>Welke aandoeningen of risicofactoren zijn geassocieerd met veneuze trombo-embolie?</u>

- ✓ Naast erfelijke (intrinsieke) factoren zijn er extrinsieke factoren en omstandigheden die voorbeschikken tot veneuze trombo-embolie, waar men rekening mee zou moeten houden:
  - Persoonlijke voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie
  - Dehydratatie
  - Hartfalen
  - Bedlegerigheid of immobilisatie >3d (gips, lange vliegtuigreis,…)
  - CVA
  - Paralyse
  - Maligniteit
  - Ernstige infecties
  - Ernstige longziekten
  - Inflammatoire darmziekten
  - Reumatische ziekten
  - Nefrotisch syndroom
  - Hormonale anticonceptie of HRT (hormone replacement therapy) of adjuvante hormoontherapie bij kanker
  - Zwangerschap, bevalling, puerperium
  - Chirurgische ingrepen
  - Trauma
  - Hematologische ziekten (polycythemia vera, essentiele trombocytose, paroxysmaal nachtelijke hemoglobinurie, myeloom)
  - Veneuze insufficiëntie
  - Obesitas
  - Roken
  - Centraal veneuze katheter
  - Leeftijd >60j
  - Opname intensieve zorgen
  - Familiale anamnese positief bij 1ste graad verwanten



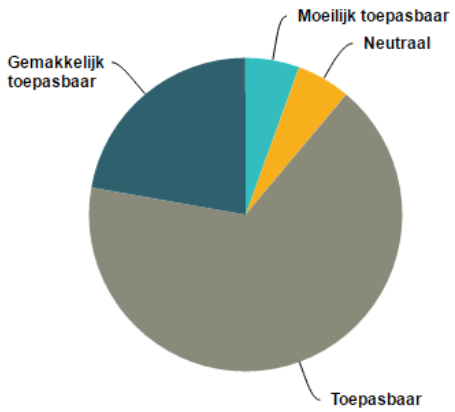
De meesten vonden deze aanbeveling moeilijk toepasbaar, namelijk 39% (N= 7/18) van de deelnemers. Bovendien bevatte de aanbeveling voor 89% (N= 16/18) van de deelnemers nieuwe informatie.

De opmerkingen hieromtrent waren voornamelijk dat het hier gaat om een zeer lange opsomming van risicofactoren. Verschillende suggesties werden gemaakt om de lijst in te korten of te groeperen per thema. Er werd dan ook besloten de aanbeveling bruikbaarder te maken door de risicofactoren te groeperen, rekening houdend met de achterliggende EBM-informatie uit de SIGN en NICE-richtlijnen.

- ✓ Naast erfelijke (intrinsieke) factoren zijn er extrinsieke factoren en omstandigheden die voorbeschikken tot veneuze trombo-embolie, waar men rekening mee zou moeten houden:
  - Voorgeschiedenis van VTE: persoonlijk of familiaal
  - Dehydratatie
  - Cardiovasculaire risicofactoren: hartfalen, CVA, roken, veneuze insufficiëntie, obesitas, leeftijd > 60jaar
  - Bedlegerigheid of immobilisatie >3d (gips, lange vliegtuigreis, paralyse)
  - Maligniteit
  - Ernstige infecties
  - Chronische ziekten: ernstige longziekten, inflammatoire darmziekten, reumatische ziekten, nefrotisch syndroom
  - Hormonale anticonceptie of HRT (hormone replacement therapy) of adjuvante hormoontherapie bij kanker
  - Zwangerschap, bevalling, puerperium
  - Chirurgische ingrepen en trauma
  - Hematologische ziekten (polycythemia vera, essentiele trombocytose, paroxysmaal nachtelijke hemoglobinurie, myeloom)
  - Centraal veneuze katheter
  - Opname intensieve zorgen

<u>2) Wanneer moet de tweede lijn ingeschakeld worden voor de preventie van veneuze trombo-embolie?</u>

- ✓ Thromboprophylaxis zou overwogen moeten worden bij zwangere vrouwen indien de volgende risicofactoren aanwezig zijn: persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, positieve familiale voorgeschiedenis van VTE, vrouwen die reeds anticoagulantia nemen, zwangere vrouwen die een operatie ondergaan, inclusief keizersnede. <u>Voor thromboprophylaxis wordt in deze gevallen doorverwezen naar de tweede lijn.</u>



De meesten vonden dit een (gemakkelijk) toepasbare aanbeveling, namelijk 88% (N= 16/18), mits de aanvullende informatie. Een opmerking werd gemaakt over hoeveel risicofactoren er dan juist aanwezig moeten zijn vooraleer er aan een behandeling moet worden gedacht? Ook werd er afgevraagd tot welke graad de familiale voorgeschiedenis bevraagd moet worden en wie er juist bedoeld wordt met de tweede lijn. De huisarts heeft volgens de meesten de rol om deze risicofactoren op te sporen en te bevragen, ideaal gezien tijdens een preconceptieconsult. Indien er risicofactoren aanwezig zijn wordt er doorverwezen naar de gynaecoloog voor het opstarten van profylaxis.

- ✓ Tromboprofylaxie zou overwogen moeten worden bij zwangere vrouwen indien minstens één van de volgende risicofactoren aanwezig zijn: persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, positieve familiale voorgeschiedenis van VTE in de eerste graad, vrouwen die reeds anticoagulantia nemen, zwangere vrouwen die een operatie ondergaan, inclusief keizersnede. Voor tromboprofylaxie wordt in deze gevallen doorverwezen naar de tweede lijn.

5.3.2. Formuleren van een praktijkconsensus

Voor het formuleren van een praktijkconsensus werd vertrokken vanuit de klinische vraag: Welke aandoeningen of risicofactoren zijn geassocieerd met veneuze trombo-embolie? Er werd gewerkt in verschillende stappen, zoals voorgesteld door het handboek.(10) De volgende stappen werden gevolgd: voorbereiding, het aflijnen van het onderwerp, analyse van het kwaliteitsprobleem, beschrijven van een casus en ten slotte het formuleren van een praktijkconsensus.

Tijdens een praktijkoverleg in Januari werden de verschillende aanbevelingen van de Duodecim richtlijn overlopen. De eventuele vooroordelen en weerstanden van collega's voor het toepassen van deze aanbevelingen werden besproken en genoteerd. Aangezien dit tijdens een vast overlegmoment gepland werd kon de discussie in een formele setting en zonder onderbreking plaatsvinden.

Bij de discussie tijdens het praktijkoverleg kwam het volgende punt aan bod: er bestaan te weinig mogelijkheden om de risicofactoren voor VTE op een overzichtelijke manier te noteren in het elektronisch medisch dossier (EMD) en bijgevolg wordt dit weinig gedaan. Op deze manier kan er niet worden ingespeeld op deze risicofactoren en zijn de mogelijkheden voor preventie van VTE beperkt of worden mogelijks over het hoofd gezien. De verschillende risicofactoren waren bovendien niet allen gekend bij de artsen. Ze werden dan ook zorgvuldig overlopen en meegegeven in een overzichtsblad. Er werd afgesproken deze risicofactoren te noteren in het EMD. Aangezien er recent werd overgestapt naar een nieuw EMD-programma, namelijk Care-Connect, was dit een extra motiverende factor. In dit programma kan men namelijk via het tabblad zorgelementen deze risicofactoren overzichtelijk noteren en staan ze duidelijk vermeld bij het openen van elk dossier.

In een eerste deel van deze stap werd gekeken waar de richtlijn niet gevolgd werd. Het probleem werd geanalyseerd aan de hand van een visgraatmodel.

Medewerkers/menselijke factoren:

ARTS

- Onvoldoende kennis richtlijn
- Onvoldoende kennis risicofactoren
- Relevantie HApraktijk gezien lage incidentie?

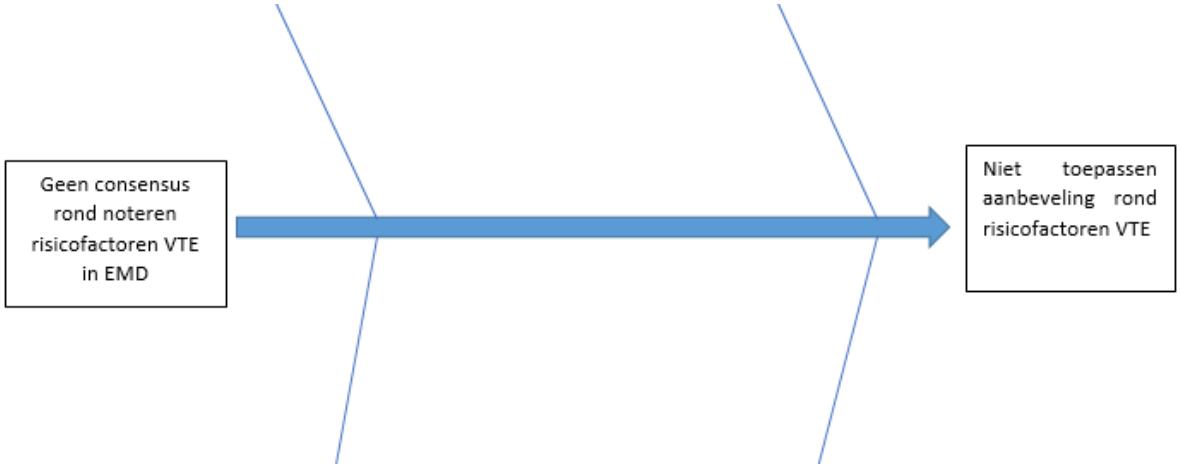
PATIËNT:

- Geen inzicht in pathologie en preventie
- Andere verwachtingen van arts
- Onvoldoende kennis

Materiaal/infrastructuur:

Plaats in EMD om risicofactoren te noteren?
Geen folder voor patiënten informatie

Weinig educatie/aandacht via reclame/pers



Methoden/praktijk:

Tijdrovend om risicofactoren te bevragen
Te weinig registratie in het EMD
Geen consensus wat betreft advies vb reisadvies

Externe factoren

Advies preventie VTE via apothekers
VTE-preventie voornamelijk via 2de lijn

Een belangrijke opmerking bij het overlopen van de verschillende risicofactoren is in hoeverre er rekening mee moet worden gehouden. Zijn alle risicofactoren even relevant voor de eerste lijn? De studies betreffende deze risicofactoren vonden namelijk allen plaats in een tweedelijns-setting. Er zijn geen gegevens beschikbaar in hoeverre de risicofactoren bijdragen tot het optreden van VTE in de eerste lijn en vooral: in hoeverre het ingrijpen op de risicofactoren een reductie zou geven op bijvoorbeeld de incidentie van VTE. Dit laatste is een essentiële opmerking aangezien dit als doel zou kunnen gesteld worden bij het toepassen van een praktijkconsensus. Aangezien er echter geen studies beschikbaar zijn, kan men zich de vraag stellen of het inspelen op de verschillende risicofactoren in de eerste lijn wel een dergelijke winst kan geven en dit project dus haalbaar is?

Verder werd de vraag gesteld voor welke patiënten het belangrijk zou zijn om de verschillende risicofactoren te noteren in het EMD zodat hier rekening mee kan worden gehouden. Over het algemeen is de voorkans op VTE bij patiënten in de huisartsenpraktijk zeer laag (incidentie 0,5-2,4/1000 per jaar volgens de Intego databank). Een studie verschenen in Minerva bestudeerde de verschillende diagnostische mogelijkheden voor VTE in de huisartsenpraktijk. De studie toonde aan dat de regel van Wells, al of niet in combinatie met een D-dimeertest onvoldoende nauwkeurig is om patiënten met een zeer lage voorkans op DVT (< 3%) te identificeren, indien toegepast in de eerste lijn. De voorkans van deze patiënten werd op basis van een klinische score ingeschat (bijlage 8).(68, 69) Mogelijks zou het enkel voor hoog-risicopatiënten nuttig kunnen zijn om in te spelen op de verschillende risicofactoren gezien in deze risicogroep een invloed zou kunnen verwacht worden op

de nakans op VTE. Echter, hoe identificeert men deze patiënten dan? Een gevalideerde risico-stratificatie bestaat immers niet voor de eerste lijn, maar wordt geëxtrapoleerd vanuit de tweede lijn…

Een laatste randvoorwaarde waaraan gedacht werd is het noteren van de risicofactoren in het EMD. Gezien de lage incidentie van VTE in de huisartsenpraktijk bestaan er momenteel geen profielen om de risico's op VTE in te vullen, wat bijvoorbeeld wel voor het cardiovasculair risico bestaat.

Rekening houdend met al het voorgaande werd nagedacht hoe de aanbeveling vertaald kon worden naar een praktijkaanbeveling en welke mogelijke winst hieruit kon worden gehaald. Zo werd besproken bijvoorbeeld bij een preventief bloedonderzoek, reisadvies of preoperatief onderzoek de verschillende risicofactoren te overlopen. Een preventief bloedonderzoek verloopt echter vaak omslachtig, tussen de andere vragen van de patiënt door ("Kan u misschien ook even bloed trekken, ik ben nuchter?). Reisadvies gebeurt dan weer vaak telefonisch, waardoor ook hier niet meteen aan preventie van VTE wordt gedaan.

Er werd uiteindelijk besloten om patiënten postoperatief op te volgen wat betreft hun preventie en de verschillende risicofactoren voor VTE. Zo werd bij postoperatieve wondcontrole telkens nagevraagd of zij hun preventieve maatregelen (LMWH en steunkousen) nog toepasten. De verschillende risicofactoren werden geëvalueerd en indien veranderd, genoteerd in het EMD (bijvoorbeeld immobilisatie). De lijst van risicofactoren werd beperkt tot de risicofactoren die het meest relevant zijn in de eerste lijn, op basis van consensus in de praktijk. Een overzicht van deze risicofactoren werd toegevoegd aan de gedeelde map "praktijkdocumenten", zodat dit voor iedereen beschikbaar is.

De praktijkconsensus werd als volgt geformuleerd:

"Evalueer bij postoperatieve patiënten de verschillende risicofactoren* voor VTE en werk de zorgelementen bij indien nodig. Controleer of de preventieve maatregelen voor VTE (LMWH, steunkousen) nog toegepast worden."

* Houd rekening met de volgende risicofactoren:

- Voorgeschiedenis van VTE: persoonlijk of familiaal
- Dehydratatie
- Cardiovasculaire risicofactoren: bekijken risicoscore EMD
- Bedlegerigheid of immobilisatie >3d
- Maligniteit
- Ernstige infecties
- Chronische ziekten: ernstige longziekten, inflammatoire darmziekten, reumatische ziekten, nefrotisch syndroom
- Hormonale anticonceptie of HRT (hormone replacement therapy)
- Zwangerschap, bevalling, puerperium

Het doel van deze praktijkconsensus is ervoor te zorgen dat de verschillende preventieve maatregelen voor VTE, zoals opgestart in de tweede lijn, gevolgd worden door ambulante patiënten. Op deze

manier kan de therapietrouw verbeterd worden en mogelijks een invloed hebben op het voorkomen van VTE. De risicofactoren worden genoteerd in het EMD zodat hierop kan worden ingespeeld.

Als casus beschrijven we Mevrouw S.C. (28/07/1964). Mevrouw komt 10 dagen na haar totale knieprothese links op wondcontrole. Zij heeft via het ziekenhuis Clexane 80mg voorgeschreven gekregen alsook steunkousen, die beiden gedurende 4 weken postoperatief toegepast moeten worden. De artsen in het ziekenhuis gaven haar slechts 1 voorschrift voor Clexane mee, dus heeft zij gisteren haar laatste dosis ingespoten. De steunkousen draagt zij adequaat, maar ze vraagt zich af of ze deze nog moet blijven dragen? Bovendien krijgt ze dezen niet goed aangetrokken en vraagt of ze hier hulp in kan krijgen.

➔ Toepassing praktijkconsensus: Mevrouw wordt geïnformeerd dat zij de steunkousen nog 4 weken moet dragen en LMWH nog 4 weken moet inspuiten. De nodige voorschriften voor de medicatie en thuisverpleging worden voorzien om dit doel te bereiken. Zij heeft geen voorgeschiedenis van VTE, geen dehydratatie, haar cardiovasculaire risico is 2%, er is geen sprake van langdurige immobilisatie sinds de operatie, er zijn geen gekende chronische ziekten of maligniteiten, geen zwangerschap en geen hormonale therapie. Haar enige risicofactor voor VTE is dus de recente knieoperatie en daaraan gekoppeld een verminderde mobiliteit. Dit wordt zo genoteerd in het EMD onder het vak zorgelementen alsook de duur van de nodige profylaxis. Mevrouw wordt geïnformeerd dat de maatregelen 4 weken gevolgd moeten worden en dat zij voldoende beweging moet inplannen.

6. Discussie

6.1. Inzichten

Het opstellen van een evidence-based richtlijn is een arbeidsintensief proces. Deze thesis heeft de adaptatie uitgevoerd van een Duodecim-richtlijn via de ADAPTE-procedure. Hierbij wordt er gewerkt volgens een vast stramien, waarbij voor elke stap verantwoording wordt afgelegd met een gestructureerde matrix en een leescommissie. Op deze manier kan er een gestandaardiseerde procedure verkregen worden bij het opstellen van richtlijnen zodat er een maximale transparantie is voor de gebruikers van de richtlijn en er een helder overzicht is van de gebruikte evidentie en de daaropvolgende aanbevelingen.

De verschillende aanbevelingen van de Duodecim richtlijn werden beoordeeld en vergeleken met evidentie uit andere richtlijnen. Hierdoor kon stapsgewijs het proces van adaptatie plaatsvinden. Aan elke aanbeveling werd een GRADE-score toegekend. In deze thesis zijn de toegekende scores eerder laag. De opsomming van risicofactoren heeft wel een sterke onderbouwing qua evidentie, maar het overlopen van de verschillende risicofactoren bij patiënten is eerder een suggestie. Wat betreft de doorverwijzing naar de tweede lijn werd er onvoldoende evidentie gevonden en steunde de aanbeveling voornamelijk op consensus, waardoor het ook als een zwakke aanbeveling gescoord werd.

De toepasbaarheid van de aanbevelingen werd getoetst aan de hand van een peer review. Hierbij leerden we voornamelijk dat hoewel aanbevelingen inhoudelijk correct zijn, er hier en daar toch aanpassingen nodig zijn opdat zij ook gebruiksvriendelijk worden. We bemerkten namelijk dat de toegekende GRADE-score vaak niet overeenkwam met de gescoorde toepasbaarheid. Hierdoor werden er enkele aanvullingen of nuances toegevoegd aan de formulering van de aanbevelingen. Dit toont aan dat een peer review toch een zeer belangrijke stap is, aangezien dit de visie op de aanbevelingen nog verbreed.

Het opmaken van een praktijkaanbeveling leek niet zo gemakkelijk als gedacht. Het noteren van de risicofactoren in het EMD is een boodschap die gemakkelijk meegegeven kan worden met artsen. Een belangrijke bemerking hierbij is echter wat de te verwachten winst is bij de implementatie hiervan. Er werden geen studies gevonden die de link bestuderen tussen preventie door het inspelen op verschillende risicofactoren en het optreden van VTE in de huisartsenpraktijk. Men kan zich afvragen of de preventie van VTE in de eerste lijn wel nuttig is? De voorkans op VTE is in de eerste lijn immers heel laag en men beschikt niet over gegevens in hoeverre het inspelen op de verschillende risicofactoren een risicovermindering geeft op het optreden van VTE in deze setting.

De definitieve en uitgewerkte richtlijn over de preventie van veneuze trombo-embolie zal gepubliceerd worden op EBM PracticeNet na goedkeuring door de leescommissie. Bij gunstig advies zal de richtlijn op deze manier toegankelijk zijn vanuit het EMD. Een herziening van de richtlijn wordt aanbevolen na drie jaar, gezien nieuwe evidentie continu verschijnt.

6.2. Sterktes en beperkingen

6.2.1. Sterktes

De grote sterkte van deze masterproef is de gestandaardiseerde ADAPTE-procedure die gevolgd werd voor het aanpassen van de Duodecim richtlijn. Er werd bovendien samengewerkt met drie onafhankelijke onderzoekers, waarbij telkens controle kon plaatsvinden indien resultaten afweken van elkaar. De evidentie achter de verschillende aanbevelingen werd onafhankelijk van elkaar bestudeerd en er werd gezocht naar recentere studies. Op deze manier kon er heel evidence-based gewerkt worden, wat de betrouwbaarheid van deze masterproef doet toenemen, gezien de wetenschappelijke onderbouwing zeer gedetailleerd verliep.

Tijdens het adaptatieproces werd er bovendien waardevolle informatie gehaald uit de peer reviews, waardoor de aanbevelingen nog gebruiksvriendelijker werden in de praktijk. Dit werd als laatste getoetst in de eigen opleidingspraktijk, waarbij al snel een concrete praktijkaanbeveling geformuleerd kon worden die bruikbaar en zinvol is.

6.2.2. Beperkingen

Een beperking van deze masterproef kan zijn dat de drie onderzoekers onervaren waren in het adapteren van een richtlijn. Gezien het de eerste keer was dat een dergelijk proces werd aangevat zouden er mogelijks fouten of onvolkomenheden ingeslopen kunnen zijn, al werd dit tijdens het uitschrijven van de thesis zoveel mogelijk gecontroleerd en waar nodig gecorrigeerd.

Daarnaast werden er aanbevelingen voor de eerste lijn geformuleerd op basis van evidentie uit richtlijnen van de tweede en derde lijn. Er werden geen studies gevonden die de preventie van VTE in de eerste lijn onderzoeken. De studies met betrekking tot de eerste lijn focussen zich immers op de diagnose van VTE en wanneer er doorverwezen moet worden voor behandeling.

Een andere beperking is dat de richtlijn mogelijks niet alle vragen beantwoordt die een huisarts heeft bij de preventie van VTE. Zo wordt de epidemiologie en diagnostiek niet besproken en wordt er geen onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire preventie.

Tijdens een peer review werden de aanbevelingen getoetst door de gebruikerspopulatie. In totaal waren er 18 deelnemers. Dit is een vrij beperkte studiegroep en daarnaast gebeurde de bevraging via een onlinesysteem waardoor er minder controle op kon gebeuren.

De implementatiefase werd beperkt door een visgraatanalyse en het bekomen van een praktijkconsensus. Dit wijkt af van het voorgestelde praktijk verbeterend project, waarbij er een grondigere evaluatie kan plaatsvinden in de huisartsenpraktijk.(70)

6.3. Toekomstperspectieven

Bij het uitschrijven van deze thesis, zijn er een aantal onderwerpen waarover zeer weinig of geen onderzoek werd teruggevonden. In het volgende deel worden een aantal klinische vragen opgesteld waar in te toekomst nog onderzoek, relevant voor de eerste lijn, over zou kunnen gedaan worden.

- ✓ Wat is het absolute risico op VTE voor specifieke patiëntengroepen in de eerste lijn? Kan dit risico ingeschat worden opdat de geschikte profylaxis kan worden aangeboden?

In de huisartsenpraktijk is de voorkans op VTE laag bij de meeste patiënten. Een grote cohortstudie zou kunnen opgezet worden om het absolute risico te bestuderen van verschillende patiënten op VTE bij een bepaalde aanmeldingsklacht. Zo zouden patiënten opgevolgd kunnen worden om die risicofactoren te identificeren die bijdragen tot het optreden van VTE. Aansluitend hierop zou een gevalideerd risico-model ontwikkeld kunnen worden. Op die manier zouden bijvoorbeeld patiënten met een zeer lage voorkans op VTE in de huisartsenpraktijk geïdentificeerd kunnen worden, waarbij het risico op bloeding groter is dan de mogelijke nadelen van profylaxis.

- ✓ Hoe kan een huisarts primaire preventie van VTE organiseren? Heeft dit een invloed op de incidentie van VTE?

Over het algemeen ontbreekt onderzoek in verband met preventie van VTE in de eerste lijn. Alle informatie werd gevonden uit richtlijnen van de tweede of derde lijn. Men kan zich afvragen of het nuttig is de verschillende risicofactoren aan te pakken gezien de lage incidentie van VTE in de huisartsenpraktijk. Verder onderzoek zal dit moeten uitwijzen.

7. Conclusie

De Duodecim richtlijn “preventie van veneuze trombo-embolie” werd geadapteerd en getoetst aan de Belgische praktijkvoering. Hierbij werden in totaal zes klinische vragen opgesteld, die de onderwerpen medicamenteuze en niet-medicamenteuze preventiemaatregelen, nevenwerkingen, risicofactoren voor VTE, doorverwijzing naar de tweede lijn en ten slotte de opvolging van preventie dekken. Na het overlopen van de ADAPTE-procedure werden waar nodig aanpassingen uitgevoerd van de huidige aanbevelingen. Dit werd in detail vastgelegd in een gestandaardiseerde matrix.

Na goedkeuring door de leescommissie zal deze geadapteerde richtlijn beschikbaar gesteld worden voor Belgische huisartsen via EBMPracticeNet. Op die manier kan de kennis rond preventie van veneuze trombo-embolie verbeterd worden in de klinische praktijk.

8. Referenties

1. Oudega R VWH, Stoffers HEJH, Sival PPE, Schure RI, Delemarre J, Eizenga WH. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie. Huisarts Wet. 2015;58:26-35.
2. Van der Linden MW WG, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. . Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM. 2004.
3. van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2003;163(11):1285-93.
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
5. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. Arch Intern Med. 2010;170(19):1710-6.
6. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol. 2007;44(2):62-9.
7. 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. Am J Med. 2004;117(1):19-25.
8. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.
9. van Korlaar IM, Vossen CY, Rosendaal FR, Bovill EG, Cushman M, Naud S, et al. The impact of venous thrombosis on quality of life. Thromb Res. 2004;114(1):11-8.
10. Nicolas Delvaux SVdV, Hilde Philips, Paul Van Royen, Jan Vanschoenbeek, Martine Goossens. Adaptatie Duodecim Richtlijnen - Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. 2015.
11. Collaboration TA. The ADAPTE process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009.
12. Matrix masterproef VTE. Beschikbaar via: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1PozUyyppt4rgvMkEPdvXhJl5yrjBRDO4K31_8AwNY6c/edit#gid=2126009151.
13. Schunemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. J Clin Epidemiol. 2016;76:89-98.
14. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Bossuyt P, Chang S, et al. GRADE: assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. Evid Based Med. 2008;13(6):162-3.
15. The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) My AGREE PLUS online appaisal platform http://www.agreetrust.org/agree-ii/.
16. E. A. The well-built clinical question: the key to finding the best evidence efficiently. Wisconsin Med J. 1999;48:350-5.
17. (SIGN) SIGN. Prevention and management of venous thromboembolism: A national clinical guideline. 2010, updated 2014.
18. Venous Thromboembolism: Reducing the Risk of Venous Thromboembolism (Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism) in Patients Admitted to Hospital. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London2010.
19. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet. 1994;344(8935):1453-7.

20. Bergqvist D. Postoperative thromboembolism : frequency, etiology, prophylaxis

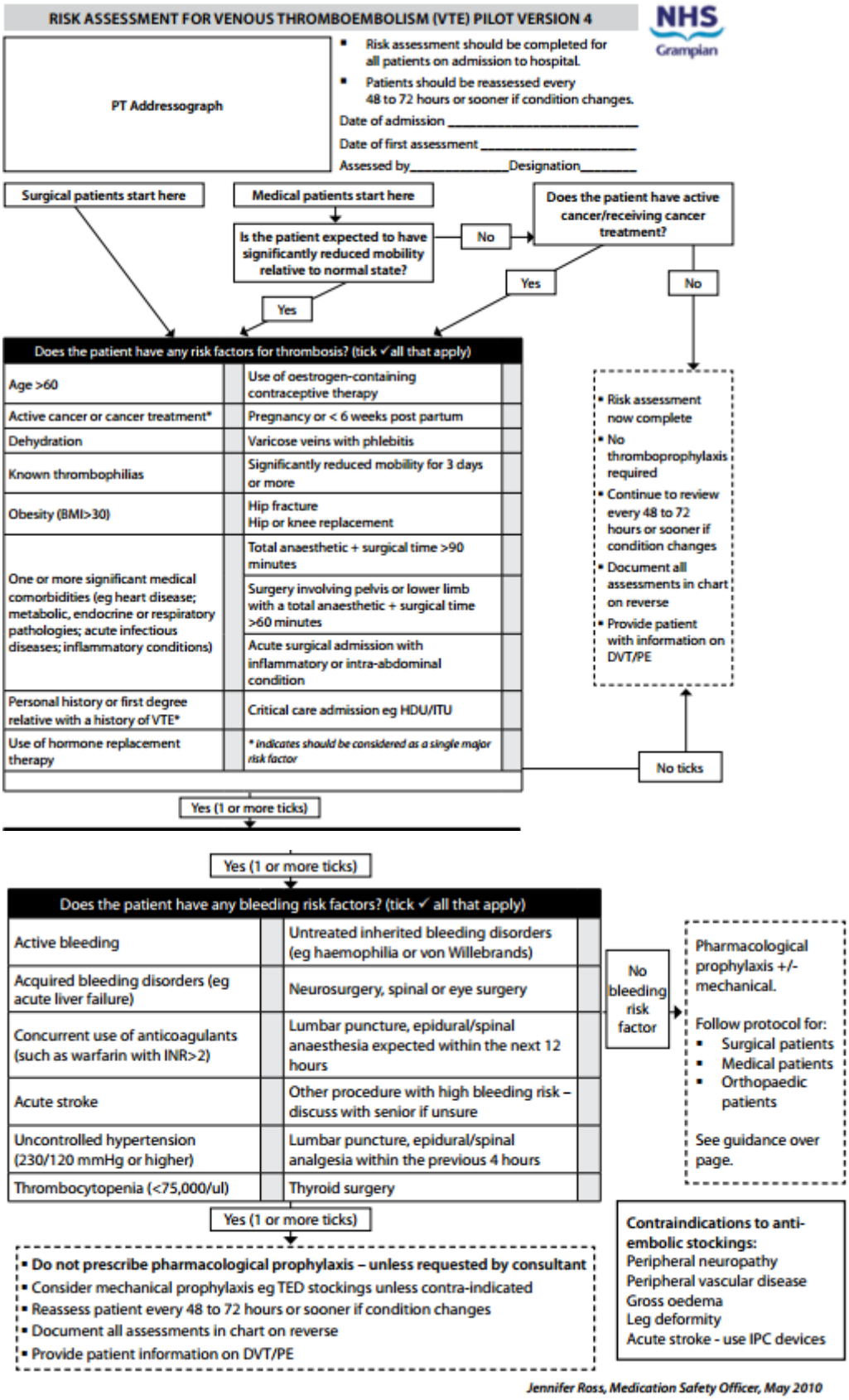
Berlin ; New York : Springer-Verlag, 1983. .
21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Thromb Haemost. 2001;86(1):452-63.
22. Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, Turner RM, Bertina RM, Turpie AG, et al. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. European Concerted Action on Thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(6):879-86.
23. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med. 1991;151(5):933-8.
24. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. J Intern Med. 1992;232(2):155-60.
25. Ageno W, Agnelli G, Imberti D, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Risk factors for venous thromboembolism in the elderly: results of the master registry. Blood Coagul Fibrinolysis. 2008;19(7):663-7.
26. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. Br J Haematol. 1997;97(4):775-84.
27. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Reid E, Rumley J. Activated protein C resistance and the FV:R506Q mutation in a random population sample--associations with cardiovascular risk factors and coagulation variables. Thromb Haemost. 1999;81(6):918-24.
28. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet. 1996;348(9033):977-80.
29. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. Am J Med. 1983;74(6):1023-8.
30. Edmonds MJ, Crichton TJ, Runciman WB, Pradhan M. Evidence-based risk factors for postoperative deep vein thrombosis. ANZ J Surg. 2004;74(12):1082-97.
31. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch Intern Med. 2009;169(6):610-5.
32. Greaves M, Baglin T. Laboratory testing for heritable thrombophilia: impact on clinical management of thrombotic disease annotation. Br J Haematol. 2000;109(4):699-703.
33. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, FJ VDM, Pabinger I, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). J Thromb Haemost. 2005;3(3):459-64.
34. Isobel D Walker MG, F. E Preston. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001;114(3):512-28. 2001.
35. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. J Thromb Haemost. 2006;4(3):529-35.
36. Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T, et al. Venous thromboembolism--a manifestation of the metabolic syndrome. Haematologica. 2007;92(3):374-80.
37. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR, Jr., Rosamond WD, et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. J Thromb Haemost. 2009;7(5):746-51.
38. Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, Keller TT, ten Cate H, van Gorp EC, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. Neth J Med. 2005;63(4):129-36.
39. Austin H, Key NS, Benson JM, Lally C, Dowling NF, Whitsett C, et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. Blood. 2007;110(3):908-12.

40. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;344(20):1527-35.
41. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ. 2001;323(7305):131-4.
42. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008;336(7655):1227-31.
43. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. Cancer. 2004;101(3):439-49.
44. Romero A, Alonso C, Rincon M, Medrano J, Santos JM, Calderon E, et al. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;121(1):8-17.
45. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). PLoS Med. 2006;3(8):e307.
46. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Buller HR, Rosendaal FR. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. PLoS Med. 2007;4(9):e290.
47. Kuipers S, Schreijer AJ, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. J Intern Med. 2007;262(6):615-34.
48. Van Beek EJ BH, ten Cate JW. Epidemiology of venous thromboembolism: a textbook of vascular medicine.1996.
49. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. BMJ. 2000;321(7275):1493.
50. 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. N Engl J Med. 1995;332(25):1661-5.
51. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani R, Jr., Cavalheiro CF, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(4):533-53.
52. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. Blood. 2003;101(5):1827-32.
53. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous thromboembolism and hormonal contraception (Guideline No. 40).
54. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism (Guideline No. 40).
55. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002;136(9):680-90.
56. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. J Gen Intern Med. 2003;18(11):937-47.
57. Aryal KR, Al-Khaffaf H. Venous thromboembolic complications following air travel: what's the quantitative risk? A literature review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;31(2):187-99.
58. Gynaecologists RCoOa. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. 2015.
59. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Swaminathan R, Moody A, Seed PT, et al. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke. QJM. 2004;97(5):293-6.
60. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007(3):CD003076.

61. Trujillo-Santos J, Herrera S, Page MA, Soto MJ, Raventos A, Sanchez R, et al. Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. findings from the RIETE Registry. J Vasc Surg. 2006;44(4):789-93.
62. Winter M, Keeling D, Sharpen F, Cohen H, Vallance P, Haemostasis, et al. Procedures for the outpatient management of patients with deep venous thrombosis. Clin Lab Haematol. 2005;27(1):61-6.
63. Janjua M, Badshah A, Matta F, Danescu LG, Yaekoub AY, Stein PD. Treatment of acute pulmonary embolism as outpatients or following early discharge. A systematic review. Thromb Haemost. 2008;100(5):756-61.
64. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev. 2014(2):CD001689.
65. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev. 2002(2):CD001689.
66. Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev. 2010(5):CD001689.
67. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
68. Lemiengre M VL. De waarde van D-dimeertest bij vermoeden van DVT. Minerva. 2005;4(3):36-8.
69. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet. 1997;350(9094):1795-8.
70. Grouwels D. SLV. Dokteren met kwaliteit. . Antwerpen: Standaard uitgeverij. 2008.

9. Bijlagen

9.1. Bijlage 1: risk assessment (SIGN)



RISK ASSESSMENT FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE) PILOT VERSION 4

NHS Grampian

PT Addressograph

- Risk assessment should be completed for all patients on admission to hospital.
- Patients should be reassessed every 48 to 72 hours or sooner if condition changes.

Date of admission _____

Date of first assessment _____

Assessed by_____Designation_____

Surgical patients start here

Medical patients start here

Is the patient expected to have significantly reduced mobility relative to normal state?

No

Does the patient have active cancer/receiving cancer treatment?

Yes

No

Yes

Does the patient have any risk factors for thrombosis? (tick ✓ all that apply)

Age >60	Use of oestrogen-containing contraceptive therapy
Active cancer or cancer treatment*	Pregnancy or < 6 weeks post partum
Dehydration	Varicose veins with phlebitis
Known thrombophilias	Significantly reduced mobility for 3 days or more
Obesity (BMI>30)	Hip fracture Hip or knee replacement
One or more significant medical comorbidities (eg heart disease; metabolic, endocrine or respiratory pathologies; acute infectious diseases; inflammatory conditions)	Total anaesthetic + surgical time >90 minutes
	Surgery involving pelvis or lower limb with a total anaesthetic + surgical time >60 minutes
	Acute surgical admission with inflammatory or intra-abdominal condition
Personal history or first degree relative with a history of VTE*	Critical care admission eg HDU/ITU
Use of hormone replacement therapy	** indicates should be considered as a single major risk factor*

- Risk assessment now complete
- No thromboprophylaxis required
- Continue to review every 48 to 72 hours or sooner if condition changes
- Document all assessments in chart on reverse
- Provide patient with information on DVT/PE

No ticks

Yes (1 or more ticks)

Yes (1 or more ticks)

Does the patient have any bleeding risk factors? (tick ✓ all that apply)

Active bleeding	Untreated inherited bleeding disorders (eg haemophilia or von Willebrands)
Acquired bleeding disorders (eg acute liver failure)	Neurosurgery, spinal or eye surgery
Concurrent use of anticoagulants (such as warfarin with INR>2)	Lumbar puncture, epidural/spinal anaesthesia expected within the next 12 hours
Acute stroke	Other procedure with high bleeding risk – discuss with senior if unsure
Uncontrolled hypertension (230/120 mmHg or higher)	Lumbar puncture, epidural/spinal analgesia within the previous 4 hours
Thrombocytopenia (<75,000/ul)	Thyroid surgery

No bleeding risk factor

Pharmacological prophylaxis +/- mechanical.

Follow protocol for:
- Surgical patients
- Medical patients
- Orthopaedic patients

See guidance over page.

Yes (1 or more ticks)

- **Do not prescribe pharmacological prophylaxis – unless requested by consultant**
- Consider mechanical prophylaxis eg TED stockings unless contra-indicated
- Reassess patient every 48 to 72 hours or sooner if condition changes
- Document all assessments in chart on reverse
- Provide patient information on DVT/PE

Contraindications to anti-embolic stockings:
Peripheral neuropathy
Peripheral vascular disease
Gross oedema
Leg deformity
Acute stroke - use IPC devices

Jennifer Ross, Medication Safety Officer, May 2010

9.2. Bijlage 2: key priorities for implementation (NICE)

The GDG identified ten key priorities for implementation. The decision was made after voting by the GDG. They selected recommendations that would:

- Have a high impact on outcomes that are important to patients (A)
- Have a high impact on reducing variation in care and outcomes (B)
- Lead to a more efficient use of NHS resources (C)
- Promote patient choice (D)
- Promote equalities. (E)

In doing this the GDG also considered which recommendations were particularly likely to benefit from implementation support. They considered whether a recommendation:

- Requires changes in service delivery (W)
- Requires retraining of professionals or the development of new skills and competencies (X)
- Affects and needs to be implemented across various agencies or settings (complex interactions) (Y)
- May be viewed as potentially contentious, or difficult to implement for other reasons (Z)

9.3. Bijlage 3: risk factors for VTE in pregnancy and the postpartum period (NICE)

Risk factors for VTE in pregnancy and the postpartum period			
PRE-EXISTING	Previous VTE		
	Thrombophilia	*Inherited* Antithrombin deficiency protein C deficiency protein S deficiency Factor V Leiden prothrombin gene variant	
		Acquired (Antiphospholipid syndrome)	
	Medical co-morbidities e.g. Heart or lung disease; acute systemic lupus erythematosus; cancer; inflammatory conditions (inflammatory bowel or joint disease) nephrotic syndrome (proteinuria > 3g/day), sickle cell disease, intravenous drug users, paraplegia, pyelonephritis, sepsis		
	Age > 35 years		
	Obesity (BMI >30 kg/m^2) either pre-pregnancy or in early pregnancy		
	Parity ≥ 3		
	Smoking		
	Gross varicose veins (symptomatic or above knee or with associated phlebitis, oedema/skin changes)		
OBSTETRIC RISK FACTORS	Multiple pregnancy, assisted reproduction therapy [ART]		
	Pre-eclampsia		
	Caesarean section		Prolonged labour, mid-cavity rotational operative delivery
	Postpartum haemorrhage (> 1 litre) / requiring transfusion		
NEW ONSET / TRANSIENT	Surgical procedure in pregnancy or postpartum		e.g. ERPC, appendicectomy, postpartum sterilisation, postpartum wound infection
	Ovarian Hyperstimulation syndrome		
	Immobility (>3 days bed rest)		e.g. symphysis pubis dysfunction restricting mobility

9.4. Bijlage 4: grade of recommendation

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

GRADES OF RECOMMENDATION	
Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
GOOD PRACTICE POINTS	
☑	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

9.5. Bijlage 5: erfelijke trombofilieën overzichtstabel (EBM-guidelines)

Table 1. Prevalence of inherited coagulation factor abnormalities that predispose to thrombophilia and the associated thrombotic risk [8]

Predisposing factor	Prevalence in the western countries	Thrombotic risk as compared with general population (approximately)
Factor V Leiden (APC resistance, FV Leiden, FV R506Q, FV G1691A) heterozygous	3–8%	3 ×
Factor V Leiden (APC resistance, FV Leiden, FV R506Q, FV G1691A) homozygous	< 0.2%	> 30 ×
G20210A point mutation in the prothrombin gene, heterozygous	0.7–4%	3 ×
G20210A point mutation in the prothrombin gene, homozygous	< 0.1%	> 30 ×
Protein C deficiency[1)]	0.2–0.5%	10 ×
Protein S deficiency[2)]	0.2–0.5%	10 ×
Antithrombin deficiency [3)]	0.02–0.1%	Great variation between families, up to > 100 ×

[1)] Quantitative deficiency of protein C may be present (Type 1 deficiency) or its functional activity may be qualitatively deficient (Type 2 deficiency). Over 160 gene defects have been described [1]. A single mutation (PC W380G) causes the majority of type 2 protein C deficiency cases in Finland.

[2)] Quantitative deficiency of protein S may be present or its functional activity may be qualitatively deficient. Over 200 gene defects have been described [1].

[3)] Quantitative deficiency of antithrombin may be present (Type 1 deficiency) or its functional activity may be qualitatively deficient (Type 2 deficiency). The thrombotic risk is related to the type and degree of the deficiency. Over 100 different gene defects are known [1]. In Finland, type 2 deficiency is caused predominantly by a single mutation (Pro73Leu) [4].

9.6. Bijlage 6: protocol ethische commissie

Achtergrond

EBMpracticenet is een elektronisch 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, verpleegkundigen 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 Lauranne De Decker 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 volgens het vooropgestelde raster.

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 Duodecim richtlijn 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 te adapteren.

Stap 1: Peer review

Voor de implementatiefase ondergaan onze praktijkaanbevelingen een eerste toetsing in 3 seminariegroepen (Peer Review). De deelnemers krijgen meerdere stellingen voorgeschoteld via een online survey 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. Aan de hand van deze resultaten zullen eventuele aanpassingen gebeuren aan de geformuleerde praktijkaanbevelingen.

Stap 2: formuleren van een praktijkconsensus (Marine D'Haeye)

Voor het formuleren van een praktijkconsensus wordt er vertrokken vanuit de klinische vraag: welke risicofactoren of aandoeningen zijn geassocieerd met VTE? Concreet zullen de verschillende aanbevelingen tijdens een praktijkoverleg worden overlopen. Eventuele barrières voor de toepassing ervan worden genoteerd en meegenomen. In mijn eigen opleidingspraktijk zal de focus van deze visgraatanalyse het noteren van de verschillende risicofactoren in het EMD zijn. Er wordt gekeken waarom dezen al dan niet genoteerd worden en hoe we dit in de toekomst afspreken in de praktijk.

Referenties

SIGN guideline: Prevention and management of venous thromboembolism A national clinical guideline- update octobre 2014

NICE guideline: Venous thromboembolism:reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism)in patients admitted to hospital - last update june 2015

9.7. Bijlage 7: goedkeuring ethische commissie

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 thrombo-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 thrombo-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.)

9.8. Bijlage 8: klinische scorelijst voor het inschatten van de voorkans van diepe veneuze trombose

Gegevens uit anamnese of klinisch onderzoek	Score
Maligniteit	1
Immobilisatie OL	1
Recente bedrust of grote operatie in de voorbije 12 weken	1
Gelokaliseerde pijn in het verloop van het diepe veneuze systeem	1
Gezwollen been	1
Kuitzwelling (li-re verschil > 3 cm, gemeten 10 cm onder tuberositas)	1
Pittingoedeem	1
Collaterale oppervlakkige venen	1
Voorgeschiedenis van DVT	1
Een alternatieve diagnose is even waarschijnlijk	-2
DVT waarschijnlijk (hoge voorkans)	**≥2**
DVT onwaarschijnlijk (lage voorkans)	**<2**