Acute complicaties bij chronische aandoeningen

-

Bloedingen bij gebruik van anticoagulantia

Jane Smeulders (KU Leuven)

Lotte Ponet (KU Leuven)

Sarah Daenen (KU Leuven)

Promotor: Jan Verbakel

Co-promotoren: Bert Aertgeerts (KU Leuven), Emmy De Buck (KU Leuven)

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2021 – 2022

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

1 Abstract

Achtergrond:

Deze masterpaper maakt deel uit van de herwerking van het zakboekje 'Urgentieschema's voor huisartsen'. Het subtopic 'bloedingen bij gebruik van anticoagulantia' is onderdeel van het hoofdstuk 'acute complicaties bij chronische aandoeningen'. Er zijn weinig richtlijnen toegespitst op de Belgische eerstelijnscontext over hoe te handelen bij patiënten die anticoagulantia gebruiken met een verhoogde INR-waarde (International Normalized Ratio) of een bloeding. Het einddoel van deze paper is om twee correcte en werkbare schema's te creëren die in deze urgente situaties vlot toepasbaar zijn.

Methoden:

Er werd vertrokken vanuit bestaande richtlijnen. Voor het aanvullen van ontbrekende of verouderde informatie doorzochten we de literatuur op een systematische manier aan de hand van een BestBET (Best Evidence Topic). 4 onderzoeksvragen werden geformuleerd volgens de PICO-methode. Er werden MeSHtermen (Medical Subject Headings) geïdentificeerd waarmee een systematisch literatuuronderzoek werd uitgevoerd in MEDLINE, Embase, Cochrane en DynaMed. De relevante informatie werd samengevoegd in een evidentietabel en hieruit werd een eerste schema ontwikkeld.

We presenteerden het schema aan groepen van verschillende huisartsen en specialisten in het vakgebied. Er werd feedback gevraagd, zowel mondeling als door vragenlijsten. Het schema werd aan de hand van deze feedback telkens geüpdatet tot de finale versie.

Resultaten:

In totaal werden 29 artikels geïncludeerd in de BestBET, verdeeld over vier onderzoeksvragen. Patiënten met een verhoogde INR-waarde bij gebruik van warfarine zullen sneller een therapeutische waarde bereiken na toediening van vitamine K dan na het tijdelijk stopzetten van de vitamine K-antagonist (VKA) alleen. Dit echter zonder een rechtstreeks voordeel wat betreft klinisch relevante eindpunten. Er wordt aldus gepleit tegen een routinematige toediening van vitamine K bij patiënten zonder bloeding met een verhoogd INR tussen 4.5 en 9. In specifieke situaties bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico kan toediening overwogen worden.

De beste toedieningsweg van vitamine K in een eerstelijnscontext is per os, dit omdat bij subcutane toediening de INR streefwaarde minder vaak bereikt wordt. Praktische overwegingen en nevenwerkingen geven de voorkeur aan per os versus intraveneus in een eerstelijnscontext.

Verder is lokaal aangebracht tranexaminezuur bij een anterieure epistaxis zowel voordelig ten opzichte van een neustampon als ten opzichte van lokale vasoconstrictoren.

Conclusie:

Het finale schema werd opgesteld aan de hand van bestaande richtlijnen en aanbevelingen en aangevuld met de informatie bekomen uit de literatuurstudie. Wat VKA betreft is vooral onderzoek gedaan naar warfarine en niet naar fenprocoumon, hetgeen in België het vaakst gebruikt wordt. De gevonden conclusies werden aldus aangepast aan de Belgische context. Het finale resultaat zijn twee werkbare en correcte schema's die door de huisarts gebruikt kunnen worden in acute situaties.

2 Inhoudstafel

1 Abstract 3

2 Inhoudstafel 4

3 Inleiding 5

4 Methodes 7

4.1 Zoekstrategie 7
4.2 Onderzoeksvragen 7
4.3 Keuze databanken en vertaling van onderzoeksvragen naar zoekstrengen 8
4.4 Bepaling in- en exclusiecriteria 8
4.5 Titel en abstract screening, full text screening 8
4.6 Opstellen evidence tables 8
4.7 Ontwikkeling voorstel urgentieschema 9
4.8 Feedbackmomenten voor urgentieschema 9
4.9 Ontwikkeling finaal urgentieschema 10

5 Resultaten 10

5.1 Flowcharts van artikelselectie 10
5.2 Best Evidence Topic 14
5.3 Finaal gebruikte artikels bij opstellen urgentieschema 15
5.4 Voorstel urgentieschema 15
5.5 Resultaten feedbackmomenten 17
5.6 Finaal urgentieschema 19

6 Discussie 21

7 Besluit 23

8 Referenties 24

9 Bijlagen 27

9.1 Gunstig advies Ethische commissie 27
9.2 Onderzoeksvragen volgens PICO methode 28
9.3 Zoektermen 29
9.4 Evidence tables 32
9.5 Eerste versie urgentieschema 38
9.6 Finale versie urgentieschema 40

3 Inleiding

Het zakboekje ‘urgentieschema’s voor huisartsen’ is een veelgebruikt hulpmiddel voor de Belgische huisarts. Het biedt een snel, concreet en wetenschappelijk gebaseerd antwoord in spoedeisende situaties waar elke huisarts geregeld mee geconfronteerd wordt. Het wordt gezien als hulpmiddel om de eigen werkschema’s voortdurend te preciseren, te vergelijken en aan te vullen. In 2012 werd de zesde en laatste versie van het boekje uitgegeven. Gezien de snelle toename aan beschikbare evidentie dringt zich een herwerkte uitgave op, aangepast aan de meest recente literatuur.

Deze masterpaper maakt deel uit van de herwerking van de zevende uitgave van dit zakboek. Het beschrijft een deel van het hoofdstuk ‘acute complicaties bij chronische aandoeningen’, meer bepaald het subtopic ‘bloedingen bij gebruik van anticoagulantia’. De drie andere subtopics van dit hoofdstuk zijn ‘diabetes’ (behandeld door collega dr. Sarah Daenen), ‘chemotherapie’ en ‘nierinsufficiëntie’ (behandeld door collega dr. Lotte Ponet). Er werd vertrokken vanuit bestaande, gevalideerde richtlijnen. De ontbrekende of verouderde informatie werd aangevuld door middel van Best Evidence Topics (BestBETs) en aangepast aan de eerstelijnscontext. BestBETs weergeven een concreet antwoord op specifieke klinische scenario’s gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke evidentie. Het zijn geen systematic reviews (SR), maar ze bevatten de best mogelijke evidentie die door een clinicus op een snelle en praktische manier verzameld kan worden.

Antistollingstherapie is wijd verspreid en wordt zowel in eerste als in tweede en derde lijn opgestart en opgevolgd, vaak in samenwerking. Het wordt gebruikt ter preventie en behandeling van trombotische events (bv. diepe veneuze trombose, longembolie, CVA). Er zijn verschillende vormen van anticoagulatie; enerzijds de orale anticoagulatie waartoe de vitamine K-antagonisten (VKA) en de directe orale anticoagulantia (DOACs) behoren. Anderzijds zijn er de parenterale anticoagulantia, waaronder o.a. de subcutaan toe te dienen heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH). Deze laatste categorie valt buiten het bestek van deze paper.

In België is de meest gebruikte VKA Fenprocoumon (Marcoumar®). Dit heeft een langere halfwaardetijd (140 à 160 uur) en aldus een stabielere anticoagulatie dan de alternatieven, Warfarine (Marevan®) (halfwaardetijd van 20 à 60 uur) en Acenocoumarol (Sintrom ®) (halfwaardetijd van 8 à 11 uur).[1] In het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten wordt Warfarine het meest gebruikt. Dit is wereldwijd dan ook het best bestudeerde middel. Bij de DOAC’s zijn er 4 beschikbare soorten; dabigatran, apixaban, edoxaban en rivaroxaban.

Bloedingen vormen de belangrijkste complicatie van antistollingsmedicatie. Warfarine gaat gepaard met een minstens 5 maal verhoogd risico in vergelijking met patiënten die geen anticoagulantia gebruiken. Het risico is het grootst in het begin van de behandeling. 1 à 2% van de patiënten ervaart een ernstige bloeding in het eerste jaar, en 6% een significante bloeding. In vergelijking met warfarine gaan DOACs gepaard met een lager risico op cerebrale bloedingen, maar een vergelijkbaar of verhoogd risico op gastro-intestinale boedingen.[2]

Supratherapeutische dosages van antistollingsmedicatie kunnen in geval van vitamine K antagonisten ook bij asymptomatische personen opgespoord worden door het bepalen van de INR-waarde (International Normalized Ratio). Deze wordt meestal maandelijks gemonitord. De INR-waarde is een maat voor de verlenging van de protrombinetijd, en aldus voor het effect van VKA. Het is een factor die aangeeft hoeveel langzamer het bloed van de patiënt stolt in vergelijking met een referentiegroep. Een normale therapeutische referentiewaarde bij behandeling met VKA varieert tussen 2.0 en 3.0. Een

hogere INR-waarde (tussen de 2.5 en de 3.5) is nodig voor bepaalde specifieke indicaties zoals patiënten met een mechanische hartklepprothese.[1] Een verhoogde INR-waarde leidt tot een verhoogd risico op bloedingscomplicaties, en dient aldus adequaat gecorrigeerd te worden waar nodig. Vaak dient het anticoagulans tijdelijk stopgezet te worden. Een optie om een snellere correctie te bekomen is het toedienen van vitamine K1 (fytomenadion, Konakion®). Het maximale effect van toediening van vitamine K1 bij gebruik van fenprocoumon kan na 8-24 uur worden verwacht.[2]

Bloedingen en verhoogde INR-waarden zijn complicaties die vaak in eerste lijn opgespoord en behandeld worden; de huisarts dient aldus in staat zijn om hier adequaat en snel bij te handelen. De huidige bestaande richtlijnen over dit topic zijn vooral gebaseerd op onderzoek dat in de Verenigde Staten of het Verenigd Koninkrijk is uitgevoerd. De meest gebruikte vorm van VKA is daar warfarine. In België is dit echter fenprocoumon, waardoor deze richtlijnen niet rechtstreeks te extrapoleren zijn naar de Belgische eerstelijnscontext. Daarom ontwikkelden we in deze masterpaper twee correcte, werkbare schema's die als leidraad kunnen dienen bij het behandelen van patiënten met complicaties van antistollingsmedicatie. Er wordt een indeling gemaakt tussen de asymptomatische patiënt met een verhoogde INR-waarde bij het gebruik van VKA, meer specifiek fenprocoumon, en een patiënt die wel symptomen van bloeding vertoont, zowel bij gebruik van DOACs als VKA.

4 Methodes

4.1 Zoekstrategie

Voor het opstellen van deze urgentieschema's werden verschillende bestaande en gevalideerde richtlijnen gebruikt als basis. We gebruikten richtlijnen van Domus Medica[1], EB Practice Net[2] en de richtlijn van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten[3]. Ook consulteerden we de SKP van Konakion (samenvatting van productkenmerken) gepubliceerd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)[4] en van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, weergegeven in het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)[5]. Voor het tweede schema werd als basis de DynaMed aanbeveling 'Anticoagulation Reversal' gebruikt[6]. De kenmerken van deze bronnen worden weergegeven in tabel 1. De kwaliteit van de richtlijnen beoordeelden we aan de hand van de AGREE Global Rating Scale (GRS)[7]. We kozen voor deze tool die een valabel alternatief is voor de gouden standaard voor het beoordelen van praktijkrichtlijnen (AGREE II) gezien de context waarin we op een tijdbesparende manier een correcte methodologische kwaliteitsbeoordeling wensen te bereiken. Het resultaat ervan werd in de tabel weergegeven als een beoordeling van de AGREE GRS overall quality score. De kwaliteit was wisselend, de richtlijn van Domus Medica (2010) kreeg de beste score. Door het gebrek aan toegankelijke informatie over hoe de Finse richtlijn ontwikkeld werd waarop de Belgische versie gebaseerd is, kreeg de richtlijn van EB Practice Net de laagste score. Er werd gekozen om voor het eerste schema te vertrekken vanuit Nederlandstalige richtlijnen. Het uiteindelijke schema wordt inmiddels toegespitst op de Belgische eerstelijnscontext die in dit geval belangrijk en relevant is. Engelstalige richtlijnen werden voor dit schema eveneens meegenomen in het literatuuronderzoek, vanuit de databank DynaMed. Voor het tweede schema werd gekozen om de relevante aanbeveling van DynaMed te gebruiken gezien dit het best beschikbare is, en de Belgische context hier minder van belang is.

Voor het aanvullen van ontbrekende of verouderde informatie uit deze richtlijnen werd de BestBET methode toegepast (Best Evidence Topics). Het doel van een BestBET is om als clinicus met een beperkt tijdsvenster en beperkte middelen een correct antwoord te vinden op een concrete klinische vraag. Daarvoor wordt het op dat ogenblik best beschikbare bewijs gebruikt door middel van een literatuurstudie uitgevoerd op een gesystematiseerde manier.

4.2 Onderzoeksvragen

We vertrokken vanuit een klinisch scenario in de huisartsenpraktijk met betrekking tot het onderwerp. De onduidelijkheden of verouderde informatie uit de bestaande richtlijnen werden omgevormd tot vier onderzoeksvragen. Sommige vragen zijn belangrijk voor de basis van een schema, anderen werden gesteld omdat er interessante kanttekeningen gemaakt kunnen worden rond topics waar recente informatie over verschenen is. Voor de laatste twee onderzoeksvragen werd de onderzochte populatie niet verder gespecifieerd tot patiënten die anticoagulantia gebruiken, gezien het beleid hetzelfde is als dat van de algemene populatie. De onderzoeksvragen werden geformuleerd volgens de PICO methode (zie bijlage 9.2). PICO is een acroniem voor Patient, Intervention, Comparison en Outcome (zie bijlage 9.2). Het doel van deze methode is om een onderzoeksvraag op een systematische op te stellen waardoor een onderzoekbare vraagstelling gecreëerd wordt.

1. Is het bij patiënten onder VKA therapie met een verhoogd INR ($\geq$4.5 en $\leq$9) zonder bloeding beter om ook vitamine K toe te dienen, dan om enkel tijdelijk het anticoagulans stop te zetten?

2. Dienen we vitamine K best per os, subcutaan, intraveneus of intramusculair toe bij patiënten onder VKA met een verhoogd INR zonder bloeding?

3. Is lokaal tranexaminezuur aanbrengen beter dan enkel lokale druk toepassen bij patiënten met een anterieure epistaxis?

4. Is lokaal tranexaminezuur aanbrengen beter dan lokale decongestiva bij patiënten met een anterieure epistaxis?

4.3 Keuze databanken en vertaling van onderzoeksvragen naar zoekstrengen

We voerden een uitgebreid systematisch literatuuronderzoek uit op 18 oktober 2020 in de volgende vier databanken; MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane en DynaMed. Voor elk van de onderzoeksvragen geformuleerd volgens de PICO methode werden er MeSHtermen geïdentificeerd (Medical Subject Headings). Deze werden voor elke databank apart opgesteld. Voor een volledig overzicht van de gebruikte termen per databank en per topic, zie bijlage 9.3.

4.4 Bepaling in- en exclusiecriteria

We bepaalden voor elke onderzoeksvraag in- en exclusiecriteria. Inclusiecriteria betroffen de populatie (patiënten onder VKA-therapie met een verhoogd INR tussen 4.5 en 9 of patiënten met een anterieure epistaxis), interventie (toedienen van vitamine K, of het lokaal toepassen van tranexaminezuur), controlegroep (stopzetten anticoagulans of standard of care), het type publicatie (zowel richtlijnen, meta-analyses, systematic reviews (SR), randomized controlled trials (RCT), observationele studies), de taal (Engels) en de volledige tekst moet beschikbaar zijn. Narrative reviews, lopende onderzoeken, conference abstracts en commentaren werden uitgesloten. Zo ook populaties die niet aan de inclusiecriteria voldoen (bv. enkel patiënten met INR >9, peroraal gebruik van tranexaminezuur).

4.5 Titel en abstract screening, full text screening

Van de initiële zoekresultaten die het literatuuronderzoek opleverde verwijderden we eerst de duplicaten. Erna werd een titel en abstract screening uitgevoerd. Enkel artikels die relevant zijn voor de paper werden behouden. Na full tekst screening werden volgens de geformuleerde exclusiecriteria nog enkele artikels uitgeselecteerd.

4.6 Opstellen evidence tables

Voor elk van de geselecteerde artikels gebeurde een extractie van de relevante informatie. De bewijskracht (Level of Evidence) werd bepaald en gescoord. Per artikel werd een opsomming gemaakt van de tekortkomingen van de studie om zo het risico op bias te kunnen inschatten. Deze gegevens werden door middel van evidentietabellen voorgesteld (zie bijlage 9.4). Met de bekomen informatie werd een conclusie geformuleerd per onderzoeksvraag, rekening houdend met de kenmerken van de geïncludeerde studies.

4.7 Ontwikkeling voorstel urgentieschema

Door de relevante conclusies uit het literatuuronderzoek toe te voegen aan de bestaande gevalideerde richtlijnen, werd een eerste voorstel van een urgentieschema opgesteld. Een praktisch en gebruiksvriendelijk schema vormde hierbij het primaire einddoel. Zo vormt het antwoord op onderzoeksvraag 1 de basis voor het eerste schema, met de toedieningsvorm die werd verkozen uit onderzoeksvraag 2. De antwoorden op onderzoeksvragen 3 en 4 vormen een interessante kanttekening voor het tweede schema, die werd toegevoegd in de voetnoten. De bestaande literatuur waarop dit schema gebaseerd was, was immers accuraat, recent en volledig. Het eerste voorstel voor de schema's werd voorgesteld aan een panel van specialisten en een groep huisartsen en huisartsen in opleiding. Het doel hiervan was het nagaan van correctheid en het identificeren van mogelijke barrières bij de toepassing in eerste lijn.

4.8 Feedbackmomenten voor urgentieschema

Het eerste feedbackmoment betrof een online presentatie op de ochtendkrans van de dienst heelkunde van het AZ Turnhout. Hierbij waren 16 assistenten en specialisten aanwezig (o.a. van de subdiscipline vaatheelkunde). Normaal zou deze presentatie live hebben plaats gevonden maar gezien de omstandigheden van de COVID-pandemie werd de opzet gewijzigd. Tijdens en na de presentatie was er ruimte voor feedback, zowel over de presentatie als over de inhoud van de schema's. Een collega die een ander subtopic van deze masterpaper behandelt (Sarah Daenen) was aanwezig op de presentatie om de verkregen feedback te noteren.

Het tweede feedbackmoment bestond uit een bijeenkomst georganiseerd vanuit de seminariegroep. Alle huisartsen in opleiding (HAIO's) uit de groep en hun praktijkopleiders werden uitgenodigd per mail. Daarnaast werd ook een e-mail verzonden naar andere praktijkopleiders uit regio Limburg en Vlaams Brabant met een uitnodiging tot deelname. Uiteindelijk waren 15 huisartsen en 12 HAIO's aanwezig. Feedback gebeurde zowel mondeling tijdens de presentatie als via geschreven vragenlijsten die vooraf werden uitgedeeld. De mondelinge feedback werd genoteerd door een aanwezige collega die een ander subtopic van deze masterthesis behandelt (Lotte Ponet).

Na beide feedbackmomenten vond er nog een online correspondentie plaats met de afdeling bloedings- en vaatziekten van het UZ Leuven. Het doel hiervan was om de aangepaste schema's een laatste keer te laten evalueren vanuit een internistische invalshoek. Er was ruimte voor open feedback maar ook om een antwoord op enkele resterende concrete vragen te krijgen. We kregen eveneens toegang tot de lokale protocols van het UZ Leuven waarmee de assistent-specialisten werken. Zo konden we onze schema's nog concreter aftoetsen aan de richtlijnen van de tweedelijnsgeneeskunde.

De drie andere subtopics van deze masterthesis werden eveneens gepresenteerd aan een groep van huisartsen en een groep specialisten van de betrokken disciplines. Zodus vonden er voor dit onderwerp in totaal zes presentaties plaats.

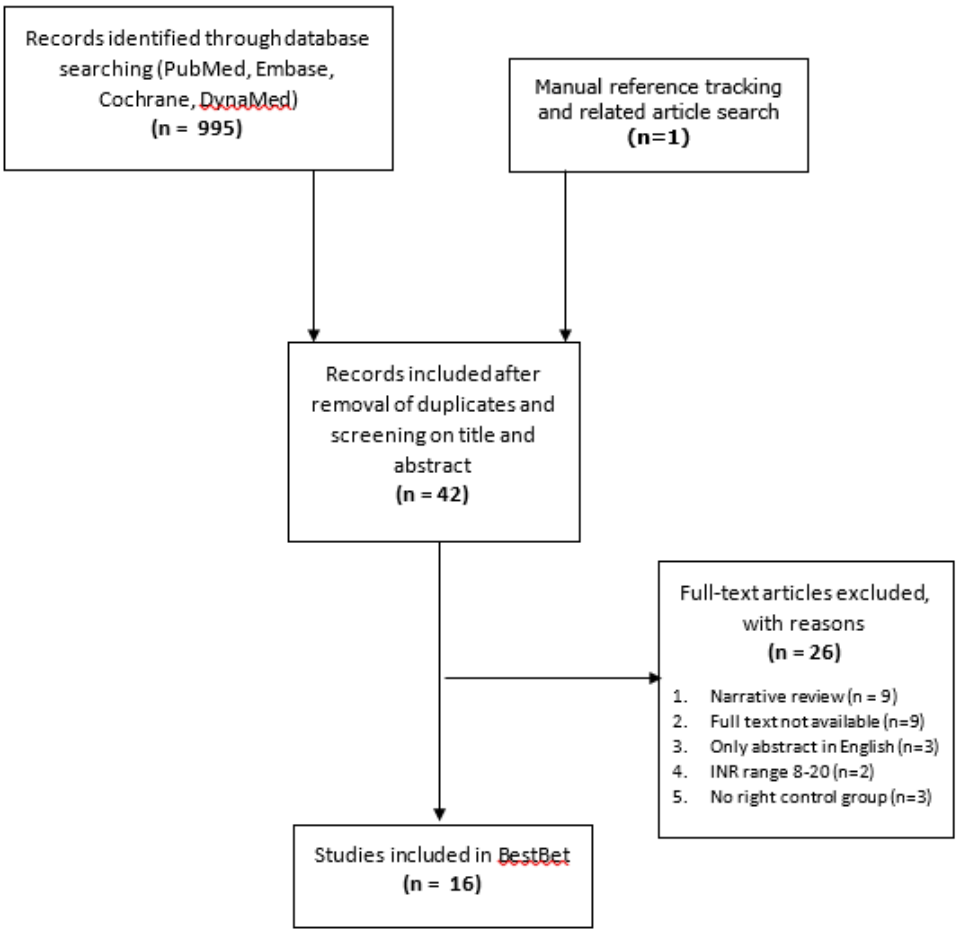
4.9 Ontwikkeling finaal urgentieschema

De schema's werden telkens aangepast aan de verkregen feedback waaruit het finale urgentieschema ontwikkeld is. Bij elke aanpassing streefden we naar een overzichtelijke manier om de nieuw verkregen informatie correct in te passen in het bestaande schema.

5 Resultaten

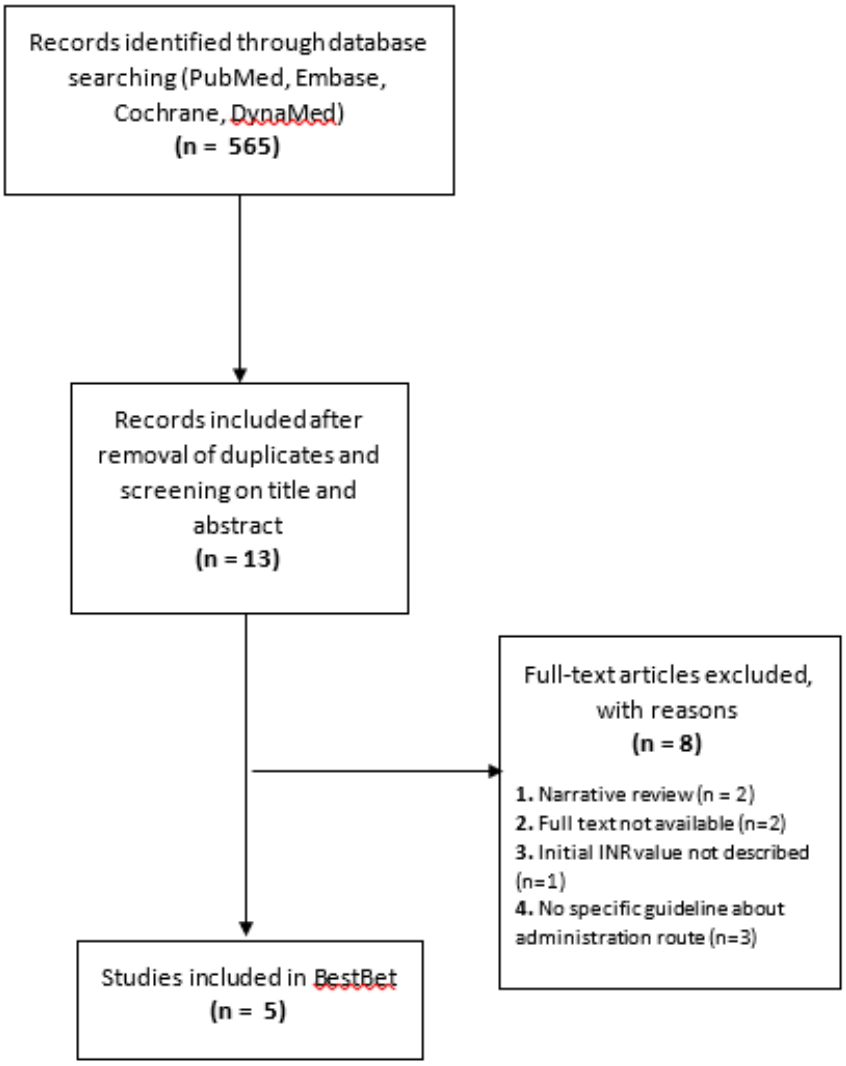
5.1 Flowcharts van artikelselectie

Het literatuuronderzoek leverde voor de eerste onderzoeksvraag een totaal van 996 artikels op, waarvan één door het manueel nakijken van referenties van andere artikels. Na het verwijderen van de duplicaten en titel en abstract screening bleven er nog 42 over. Na full tekst screening werden uiteindelijk 16 artikels geïncludeerd in deze paper (zie figuur 1).



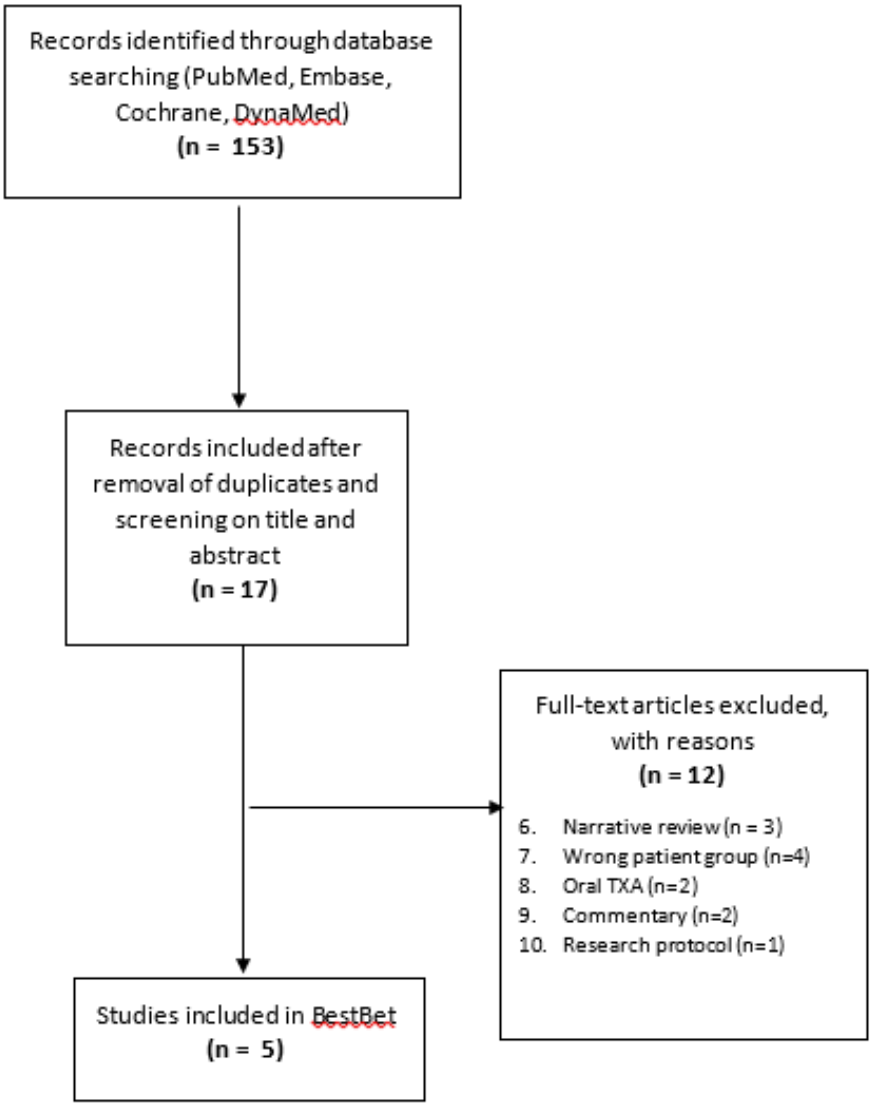
Figuur 1: PRISMA flow diagram van artikelselectie (onderzoeksvraag 1)

Voor de tweede onderzoeksvraag vonden we in totaal 565 zoekresultaten. Na het verwijderen van duplicaten, titel en abstract screening bleven er daarvan nog 13 over. Bij het nalezen van de volledige tekst werden aan de hand van de exclusiecriteria nog acht artikels uitgeselecteerd waarna er nog vijf overbleven (zie figuur 2).



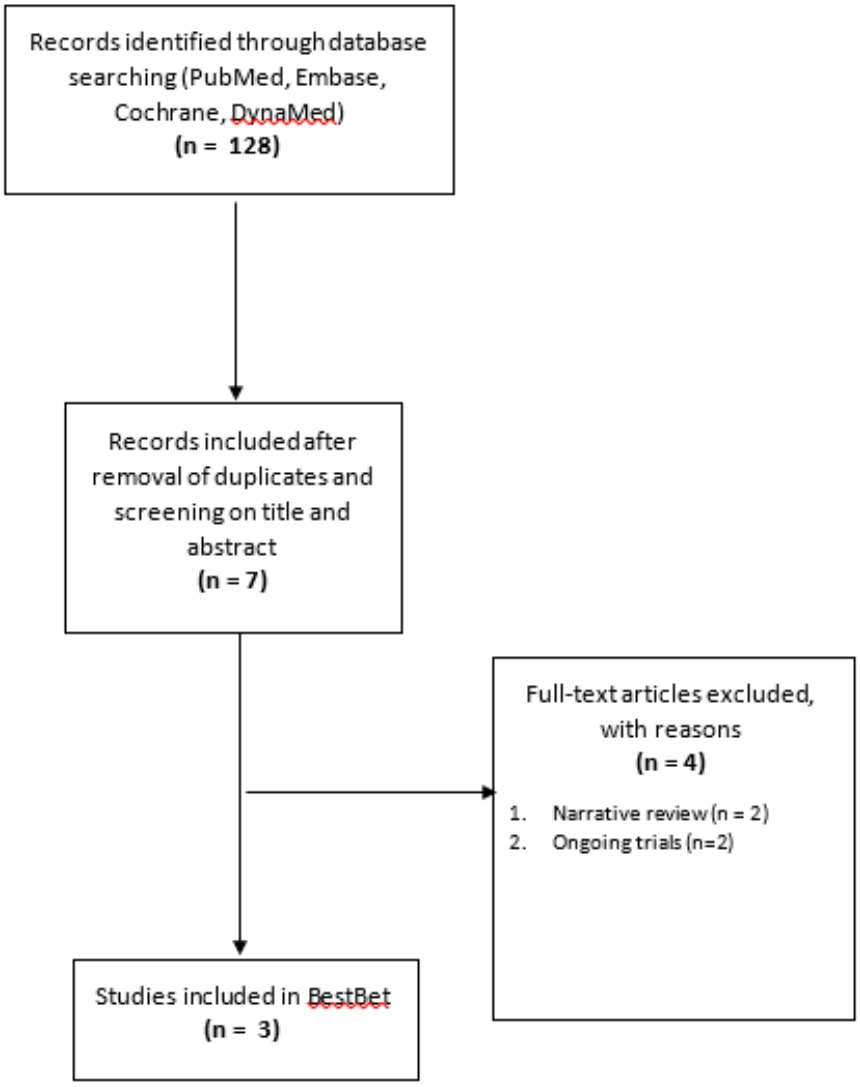
Figuur 2: PRISMA flow diagram van artikelselectie (onderzoeksvraag 2)

De derde onderzoeksvraag leverde 153 resultaten op, waaruit na titel en abstract screening en toepassing van de exclusiecriteria vijf artikels geïncludeerd werden in dit onderzoek (zie figuur 3).



Figuur 3: PRISMA flow diagram van artikelselectie (onderzoeksvraag 3)

Als antwoord op de vierde onderzoeksvraag vonden we in totaal 128 artikels. Na verwijderen van duplicaten en titel en abstract screening waren dat er nog negen. Vier artikels werden geëxcludeerd op basis van de exclusiecriteria waarna er nog drie overbleven.



Figuur 4: PRISMA flow diagram van artikelselectie (onderzoeksvraag 4)

5.2 Best Evidence Topic

We analyseerden de zoekresultaten als antwoord op de eerste onderzoeksvraag. De meest recente SR die over dit onderwerp werd geschreven is deze van Khatib et al (uit 2019).[25] Deze werd algemeen methodologisch correct uitgevoerd. We besloten om alsnog de oudere literatuur rond dit topic te includeren in de paper voor het meest correcte resultaat. Onze inclusiecriteria zijn dan ook minder streng, in de genoemde SR werden enkel publicaties van het type RCT geïncludeerd. Dezee et al.[24] voerden in 2006 een meta-analyse uit over dit onderwerp. We includeerden tevens de richtlijnen van de American Society of Hematology[10], British Committee for Standards in Haematology[11] en American College of Chest Physicians[12]. Sinds 2019 werd geen nieuwe relevante literatuur gepubliceerd over dit onderwerp. Uit de voorgenoemde bronnen concluderen we dat patiënten met een verhoogd INR over het algemeen sneller een therapeutische waarde zullen bereiken na toediening van vitamine K dan na het tijdelijk stopzetten van het VKA alleen. Dit lijkt echter niet rechtstreeks geassocieerd te zijn met een gunstig effect wat betreft klinisch relevante eindpunten (voorkomen van majeure bloedingen, trombotische events). De richtlijnen en studies met een hoog niveau van bewijskracht die hier werden geïncludeerd pleiten aldus tegen een routinematige toediening van vitamine K bij patiënten zonder bloeding met een verhoogd INR tussen 4.5 en 9. In de richtlijnen wordt gesuggereerd om enkel in bepaalde groepen met een verhoogd bloedingsrisico vitamine K toe te dienen.

Een belangrijke opmerking is dat in deze studies bijna allen warfarine hebben bestudeerd gezien dit het meest gebruikte middel is in de VS en Canada en de UK, waar het merendeel van deze studies werd uitgevoerd. Slechts 2 van de 16 studies onderzochten ook het effect van acenocoumarol en in geen van de RCT's werd fenprocoumon bestudeerd. In 1 SR werd fenprocoumon apart besproken van warfarine. Voor acenocoumarol werd er geen gunstig effect gevonden voor toediening van vitamine K gezien er een verhoogd risico is op een subtherapeutische INR, hetgeen het trombotisch risico verhoogt. Dit kan te wijten zijn aan de kortere halfwaardetijd van acenocoumarol ten opzichte van warfarine. De halfwaardetijd van fenprocoumon is beduidend langer dan die van warfarine (140 à 160 uur versus 20 à 60 uur). Daardoor lijkt het logisch dat het bloedingsrisico bij gebruik van fenprocoumon nog hoger is, en dat het gebruik van vitamine K als antidotum mogelijks een belangrijkere rol speelt in dit geval. Ook zou mogelijks herhaalde toediening van vitamine K belangrijk kunnen zijn in dit geval, zo beschrijft de richtlijn van het British Committee for Standards in Haematology[11]. Hierrond werd echter geen onderzoek uitgevoerd.

Voor de tweede onderzoeksvraag rond de toedieningsweg van vitamine K includeerden we een meta-analyse en vier RCT's. De meta-analyse is deze van Dezee et al.[24] uit 2006 die tevens voor de vorige onderzoeksvraag gebruikt werd. Sinds 2006 werd er geen nieuw onderzoek uitgevoerd naar dit topic. We besloten ook hier om ook de oudere studies te includeren. We concluderen dat subcutane toediening van vitamine K in patiënten met een verhoogd INR inferieur is ten opzichte van orale of intraveneuze toediening. De outcome was in de meeste studies het al dan niet bereiken van de INR-streefwaarde binnen een bepaald tijdsinterval. Dezee et al. concluderen dat het aantal personen dat bij IV of per os toediening binnen de 24 uur de INR-streefwaarde bereikte hoog was, en onderling vergelijkbaar; respectievelijk 82% (95% confidence interval (CI, 70%-93%) en 77%; (95% CI, 60%-95%). Bij subcutane toediening was dit aantal beduidend lager (31%; 95% CI, 7%-55%). Er werden geen significante nevenwerkingen gemeld. Tussen orale en intraveneuze toediening lijkt dus geen verschil te zijn in het bereiken van therapeutische INR waarden na 24 uur. Een gekende maar zeldzame nevenwerking van IV toediening van vitamine K is een anafylactische reactie. Hierom, en

uit praktische overwegingen wordt in eerste lijn de voorkeur gegeven aan perorale toediening van vitamine K bij patiënten zonder bloeding met een verhoogd INR.

Het literatuuronderzoek naar de derde onderzoeksvraag levert één systematic review met meta-analyse op, deze van Gottlieb et al. [32] uit 2018. Hierin werden drie RCT's geïncludeerd. Sinds de verschijning van deze SR werd nog één RCT uit Turkije gepubliceerd rond dit onderwerp in 2019 (Akkan et al.[31]). De kwaliteit was eerder laag, onder andere door een grote klinische heterogeneïteit tussen de studies. De studies werden allen uitgevoerd in een tweedelijnssetting. De relevante conclusie voor deze paper is dat lokaal aangebracht tranexaminezuur bij een anterieure epistaxis, voordelig is ten opzichte van een neustampon. Wanneer we specifiek kijken voor de uitkomst 'ophouden van de bloeding binnen 30 minuten' is er geen significant verschil waarneembaar, maar wel een duidelijke trend in het voordeel van tranexaminezuur. Dezelfde conclusie wordt getrokken in de meest recente RCT van Akkan et al. Op vlak van heroptreden van de bloeding, opnametijd op spoedgevallen en patiënt-tevredenheid is er echter een duidelijk voordeel voor lokaal tranexaminezuur ten opzichte van een neustampon.

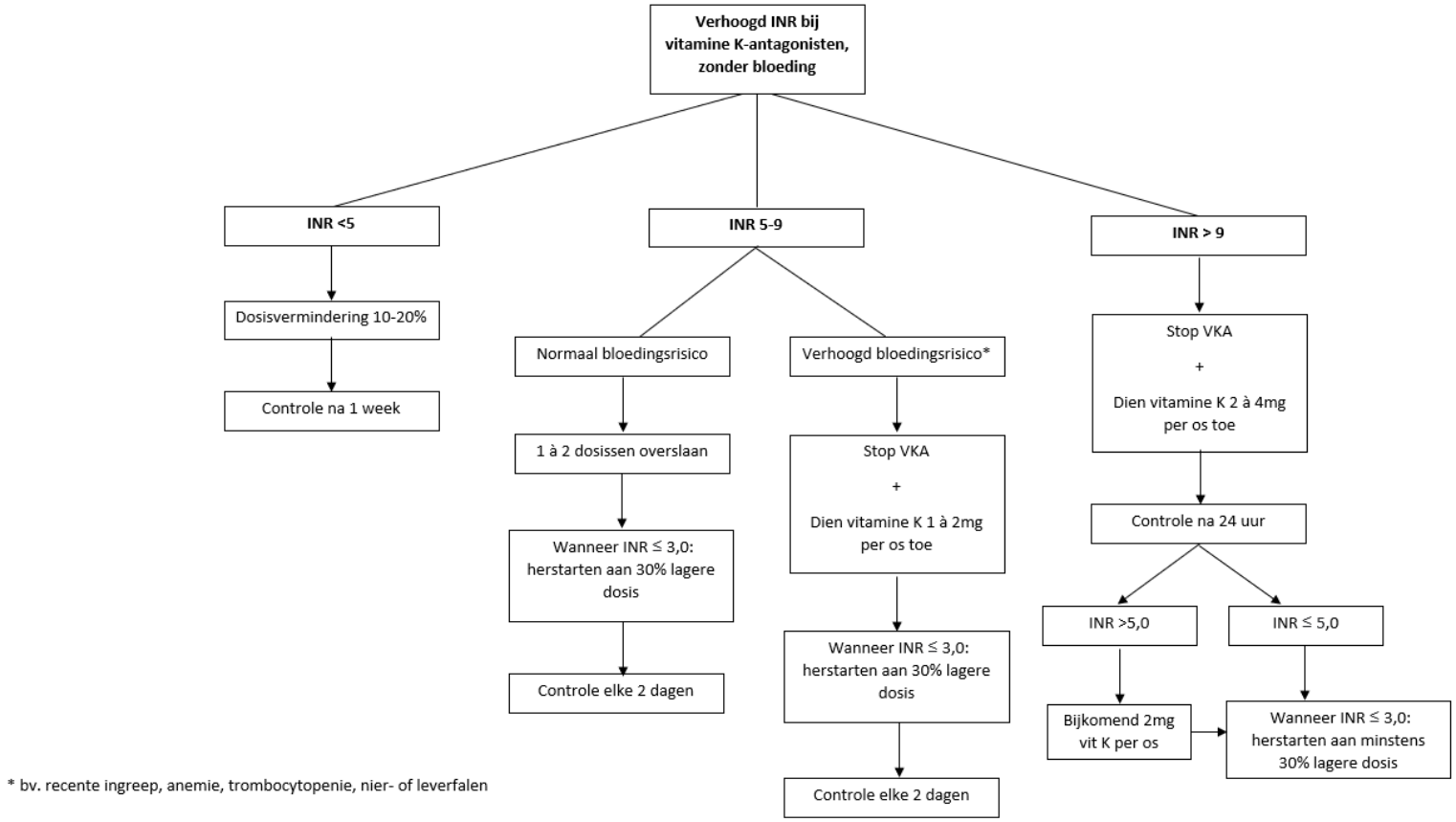
Lokaal aangebracht tranexaminezuur is eveneens voordelig ten opzichte van topische vasoconstrictoren in de behandeling van een anterieure epistaxis. Dit werd gebaseerd op een richtlijn, een recente RCT en een SR die een antwoord bieden op de vierde onderzoeksvraag. Deze studies werden eveneens in tweedelijnssetting uitgevoerd. Ze waren van mindere kwaliteit, zo is de richtlijn gebaseerd op expert consensus eerder dan op wetenschappelijke evidentie. In de recente RCT die werd geïncludeerd (Whitworth et al., 2020)[36] was er slechts een kleine studiepopulatie, was er sprake van heterogeneïteit tussen de groepen en was er risico op selectiebias. De belangrijkste uitkomstmaat was hemostase binnen de 10 minuten en hierbij was tranexaminezuur significant beter dan lokale vasoconstrictoren zoals oxymetazoline.

5.3 Finaal gebruikte artikels bij opstellen urgentieschema

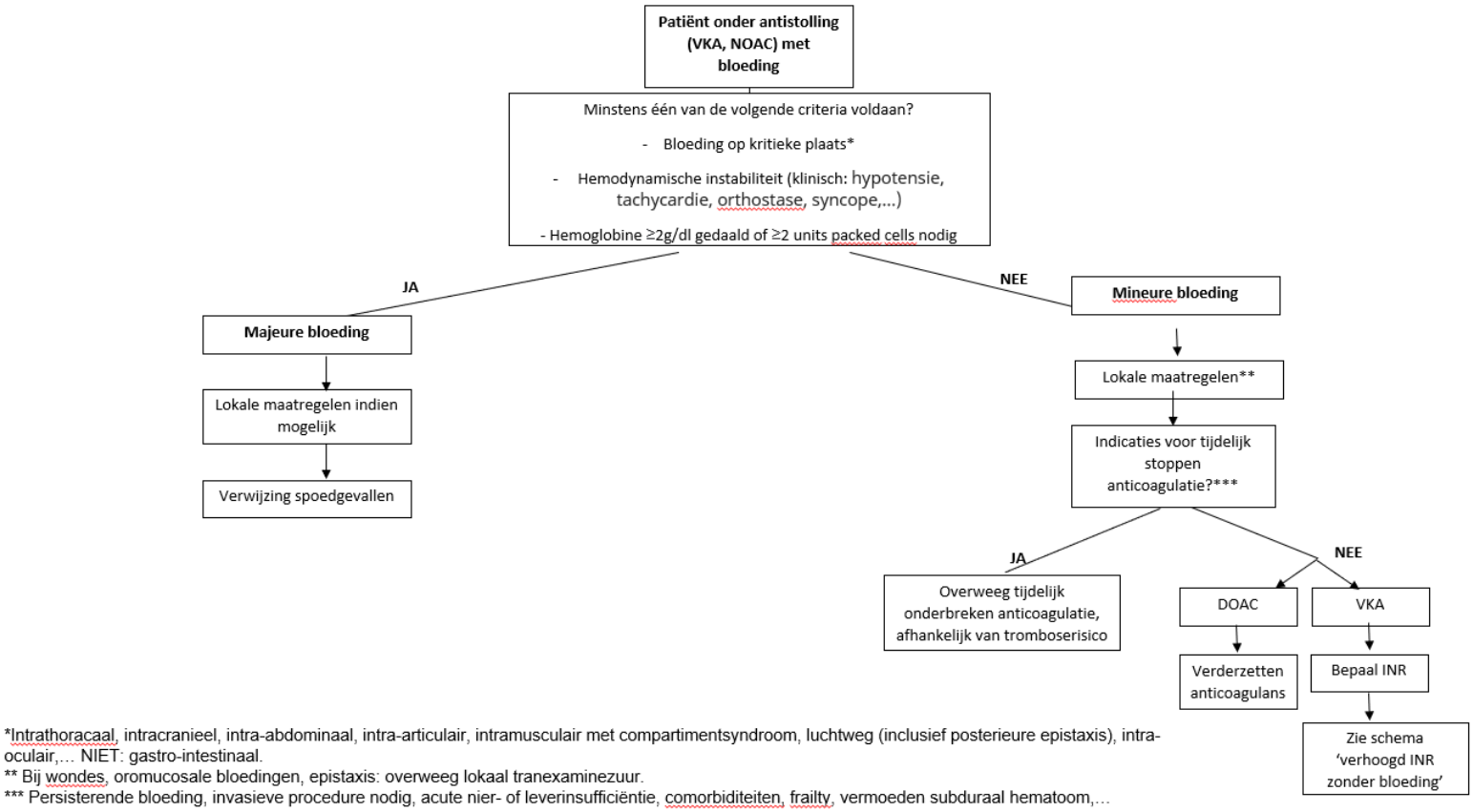
Een overzicht van alle artikels die uiteindelijk werden gebruikt bij het schrijven van deze paper, is terug te vinden in de evidentietabellen (bijlage 9.4). Een opdeling werd gemaakt volgens auteur, datum en land van herkomst van het artikel, de patiëntengroep die wordt behandeld in het artikel, het studietype met daarbij ook het niveau van bewijskracht (Level of Evidence), de uitkomsten die werden nagegaan, en eveneens de belangrijkste resultaten en een opsomming van de zwaktes die we bij de studies ondervonden.

5.4 Voorstel urgentieschema

De gevonden antwoorden op de vier onderzoeksvragen werden geïmplementeerd in het eerste voorstel van het urgentieschema. Waar één van de onderzoeksvragen de basis vormt van een schema, werd een andere conclusie in de voetnoten meegedeeld ter extra informatie. De werkbaarheid en duidelijkheid van het schema vormde hierbij het primaire uitgangspunt. De conclusies van de BestBET vormden de nodige aanvulling op de bestaande, gevalideerde richtlijnen van waaruit vertrokken werd voor het opstellen van de schema's.



Figuur 5. Voorstel urgentieschema: verhoogd INR bij patiënt onder VKA, zonder bloeding



Figuur 6. Voorstel urgentieschema: patiënt onder orale anticoagulantia met bloeding

5.5 Resultaten feedbackmomenten

Het eerste feedbackmoment betrof een online presentatie op de ochtendkrans van de dienst heelkunde van het AZ Turnhout. Van de 16 aanwezige assistenten en specialisten waren er een achttal die mondelinge feedback hebben gegeven tijdens en na de presentatie. Er waren geen lokale protocols over bloedingen bij gebruik van anticoagulantia beschikbaar ter vergelijking. Enkele punten van feedback voor het eerste schema betroffen:

- Bij fenprocoumon is er inderdaad geen evidentie beschikbaar over het al dan niet toedienen van vitamine K bij een verhoogd INR. Uit ervaring lijkt het moeilijker om hiermee een stabiel INR te bekomen.

- Een dosis van 1 à 2 mg Konakion lijkt weinig, in tweedelijnscontext wordt bij een operatieve indicatie vaak 10mg Konakion toegediend. Hierbij is een snelle normalisatie noodzakelijk en is er ook een continue monitoring. Door deze feedback, de feedback bij de tweede presentatie en de SKP van Konakion werd de aanbevolen dosis Konakion bij een verhoogd INR in het schema aangepast naar 2 à 5 mg.

- Indien er reeds vooraf bestaande anemie is zal een ontregeld INR sneller tot problemen leiden. Een snellere verwijzing is in deze gevallen dus aanbevolen. Deze opmerking werd toegevoegd in de voetnoten.

Voor het tweede schema werden de volgende punten aangehaald:

- Het bepalen van het hemoglobine in eerste lijn in de context van een acute bloeding ter beoordeling van de ernst ervan lijkt niet voldoende veilig. Zo kan initieel het hemoglobine nog voldoende hoog zijn door hypovolemie. Aldus zou het een vertekend beeld geven waardoor de patiënt mogelijks te laat wordt verwezen. In het schema werd dit derde criterium dan ook cursief tussen haakjes geplaatst met een vermelding in de voetnoot.

Verder werd opgemerkt dat er niet wordt gesproken over bloedingen het gebruik van LMWH maar is ook de conclusie dat dit minder toepasselijk is in een eerstelijnscontext.

Algemeen waren de reacties positief. Het schema werd omschreven als 'zeer praktisch' en 'algemeen correct' en kon volgens de specialisten zeker dienen als basis voor de huisarts voor in acute situaties.

Het tweede feedbackmoment bestond uit een bijeenkomst van de seminariegroep met in totaal 15 huisartsen en 12 HAIO's. Feedback gebeurde zowel mondeling als via geschreven vragenlijsten achteraf. 15 artsen gaven achteraf geschreven feedback en een drietal gaf mondelinge feedback tijdens de presentatie. Enkele commentaren die werden beschreven voor beide schema's zijn de volgende:

- De voorgestelde dosis van 1 à 2 mg Konakion lijkt uit ervaring te weinig voor patiënten die Marcoumar gebruiken. De dosissen werden in het schema dan ook aangepast, mede op basis van feedback van de specialisten en de SKP van Konakion.

- Antidota voor DOACs werden niet behandeld. Gezien dit op heden enkel wordt toegepast in tweede lijn werd hierover een voetnoot toegevoegd om te duiden waarom dit niet in het schema werd opgenomen.

De reacties waren zeer positief. De grote tendens is dat de schema's nuttig en werkbaar zijn, en dat ze dit zelf in de praktijk zouden toepassen. Het onderscheid tussen beide schema's is duidelijk en nuttig. De toediening van vitamine K bij gebruik van Marcoumar is in de praktijk vaak experience-based op dit moment. Weinig huisartsen werken met eigen protocols. Dit schema is aldus een welgekomen basis om te gebruiken in acute situaties.

Via mailcorrespondentie legden we de laatste versie van het schema voor aan een professor van het UZ Leuven, gespecialiseerd in stollingsstoornissen. De feedback was als volgt:

- Het beleid van fenprocoumon is op dit moment inderdaad volledig experience-based gezien het gebrek aan evidentie over dit topic.

- Er zijn in de praktijk vaak beschikbaarheidsproblemen van de Konakion ampulles. Daardoor is het een goed idee om een venster voor te stellen van 2 à 5 mg om zo de huisarts nog keuzevrijheid te bieden.

- Vaak is er een transiënte oorzaak voor een verhoogd INR (bv. infectie, comedicatie), een tijdelijke aanpassing van het schema volstaat dan. Deze opmerking werd toegevoegd in de voetnoten.

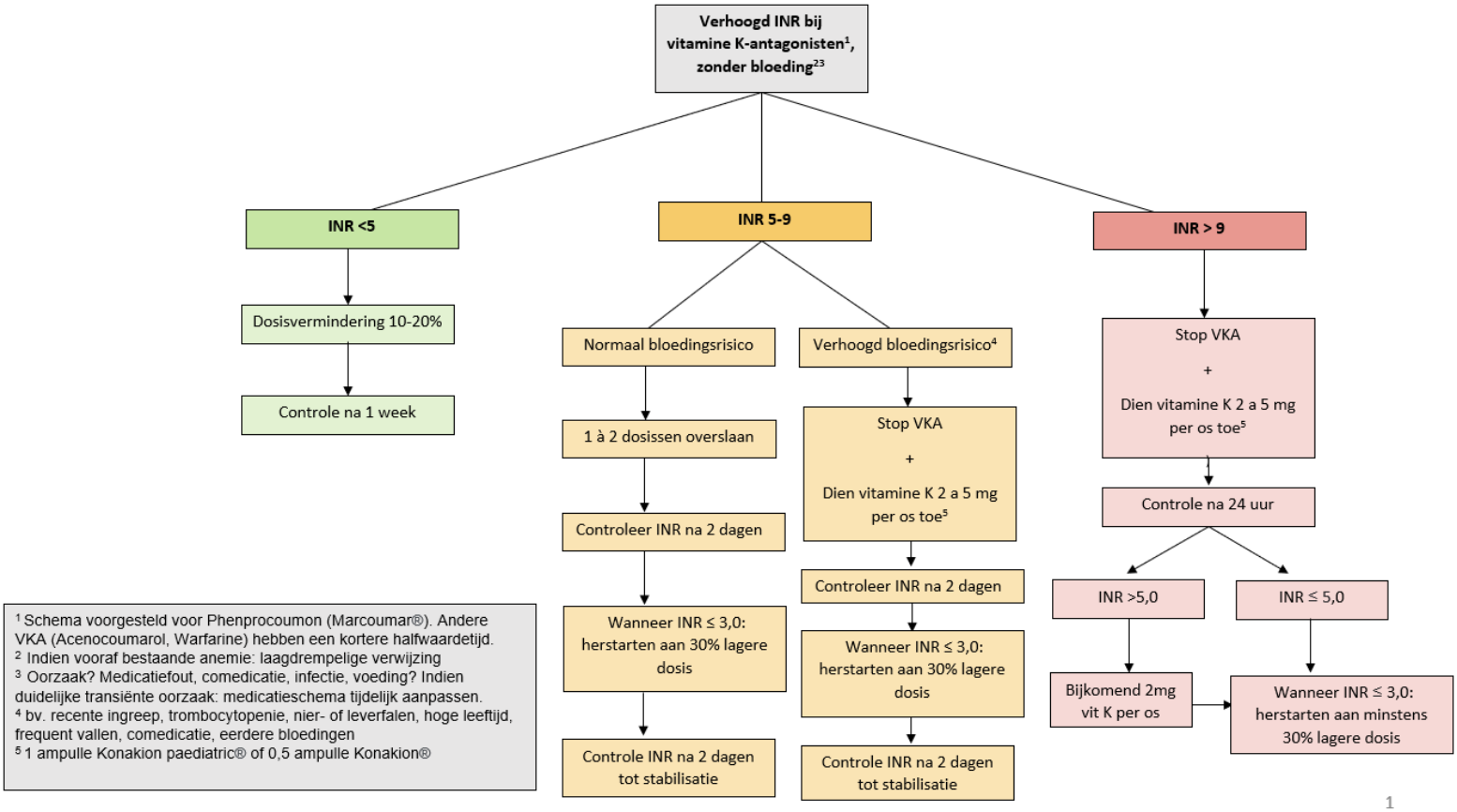
- Controletermijnen zijn correct en toepasbaar in eerste lijn.

De protocols die in het UZ Leuven werden toegepast stemden voor de betreffende patiëntengroep overeen met de voorgestelde schema's. De afkapwaarden verschillen lichtjes (INR <6, 6-10, >10). Zoals eerder vermeld wordt in tweede lijn bij geplande heelkunde een hogere dosis Konakion (10 mg)

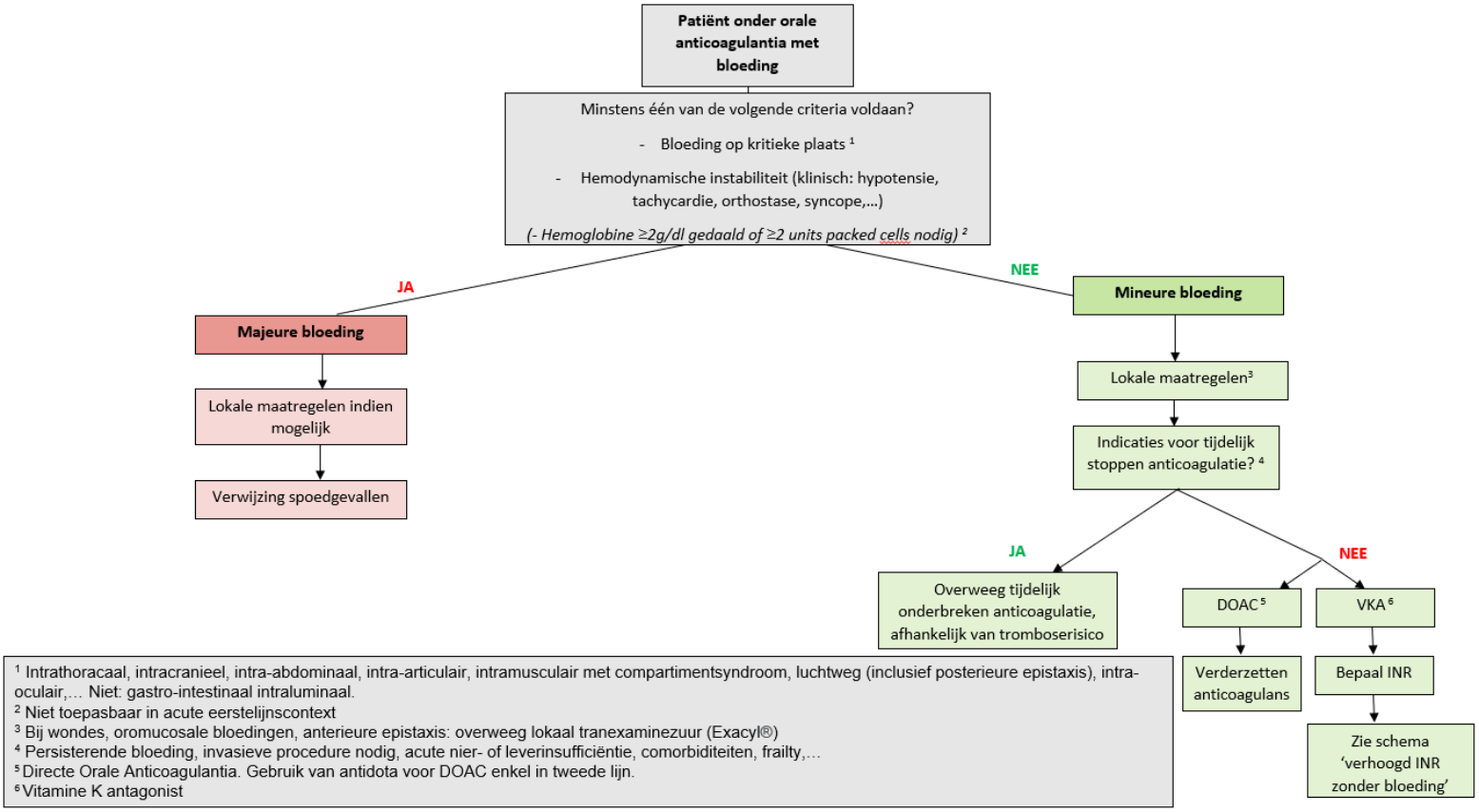
intraveneus toegediend in geval van een verhoogd INR met of zonder bloeding. Deze situatie zal zich zelden in eerste lijn presenteren waardoor dit niet werd opgenomen in het schema.

5.6 Finaal urgentieschema

Het uiteindelijke urgentieschema is een werkbaar schema dat waar mogelijk is gebaseerd op evidentie, aangepast aan de noden van de huisarts en gevalideerd door artsen uit tweede en derde lijn.



Figuur 7. Finaal urgentieschema: verhoogd INR bij patiënt onder VKA, zonder bloeding



Figuur 8. Finaal urgentieschema: patiënt onder orale anticoagulantia met bloeding

6 Discussie

De hoofdresultaten van deze paper bestaan uit antwoorden op 4 onderzoeksvragen. Patiënten met een verhoogde INR zonder bloeding zullen sneller een therapeutische waarde bereiken na toediening van vitamine K dan na het tijdelijk stopzetten van de VKA alleen. Gezien er echter geen rechtstreeks voordeel is wat betreft klinisch relevante eindpunten, wordt geen routinematige toediening van vitamine K aanbevolen indien het INR 9 of lager is. In specifieke situaties waar sprake is van een verhoogd bloedingsrisico, of bij een INR hoger dan 9 is toediening van vitamine K aangewezen. De te verkiezen toedieningsweg van vitamine K in een eerstelijnscontext is per os, omdat bij subcutane toediening de INR streefwaarde minder vaak bereikt wordt. Praktische overwegingen en nevenwerkingen geven de voorkeur aan per os toediening boven intraveneuze toediening. Verder is lokaal aangebracht tranexaminezuur bij een anterieure epistaxis zowel voordelig ten opzichte van een neustampon als ten opzichte van lokale vasoconstrictoren.

De sterktes van deze paper betreffen onder andere de feedbackmomenten die georganiseerd werden. Door de opinie te vragen van veel verschillende artsen van verschillende opleidingsniveaus en verschillende disciplines, werd het voorgestelde schema vanuit verschillende invalshoeken bekeken en becommentarieerd. Specifiek voor bloedingsproblemen bij antistollingsmedicatie is dit een nuttige aanpak, gezien het een topic is dat zowel artsen in eerste als in tweede lijn aangaat. Er is veel feedback geleverd in de verschillende sessies. De verwerking hiervan heeft tot de finale versie van de paper geleid.

De methodologie die gebruikt werd is eveneens een sterkte; door te vertrekken vanuit de bestaande (Nederlandstalige) literatuur en de verouderde of ontbrekende informatie in te vullen aan de hand van een nieuw literatuuronderzoek, wordt de volledige bestaande literatuur over dit topic beslagen. In deze thesis werd gezocht naar studies tot op RCT-niveau en werden dus niet enkel SR's opgenomen, wat maakt dat ook de meest recent bestaande evidence werd opgenomen in het literatuuronderzoek.

Anderzijds is een literatuuronderzoek door middel van een Best Bet niet hetzelfde als dat van een Systematic Review. Het primaire doel van een Best Bet is om als clinicus een antwoord te bieden op een specifieke klinische vraag. Het wordt uitgevoerd op een systematische, reproduceerbare manier maar door middel van een meer tijdsbesparende, pragmatische aanpak. De Systematic Review en meta-analyse blijft echter de gouden standaard.

Een bijkomend nadeel is dat de beschikbare literatuur rond het al dan niet toedienen van vitamine K bij een verhoogd INR, verouderd en van lage kwaliteit is. Zo waren er telkens slechts kleine studiepopulaties en is de methodologie vaak niet duidelijk beschreven. Dit is eveneens de conclusie van de meest recente systematic review en de richtlijnen die over dit onderwerp zijn geschreven. Op het moment van schrijven van deze literatuurstudie was er geen nieuwe literatuur meer verschenen rond dit topic.

Een zwakte die wij daarnaast ondervonden is een zeer beperkte tot onbestaande beschikbaarheid aan wetenschappelijk gebaseerde informatie over het behandelen van bloedingscomplicaties bij patiënten die het VKA fenprocoumon gebruiken. Zo goed als alle evidentie is gebaseerd op studies naar warfarine, het meest gebruikte VKA in de VS, Canada en de UK. Het is ook daar dat de meeste studies rond dit onderwerp werden uitgevoerd. In België wordt warfarine nauwelijks gebruikt en is fenprocoumon het meest courante. Gezien de verschillende halfwaardetijd van deze moleculen, is het onjuist om de gegevens op basis van warfarine zonder aanpassing te extraheren naar een schema dat geënt is op fenprocoumon. Er werd de keuze gemaakt om dit urgentieschema alsnog te baseren op

fenprocoumon, gezien het primaire eindpunt een correct, werkbaar, duidelijk en helder schema is waarin de Belgische huisarts snel informatie kan vergaren. Om dit doel te bereiken werden er aanpassingen in het schema aangebracht die niet louter steunen op wetenschappelijke evidentie maar op ervaring van artsen in eerste, tweede en derde lijn, en wetenschappelijke bijsluiters gebaseerd op de eigenschappen van de moleculen. Specifieke aandachtspunten zijn het mogelijk grotere belang dat vitamine K speelt als antidotum van fenprocoumon gezien de langere halfwaardetijd. Hierdoor zal mogelijks een herhaalde toediening noodzakelijk zijn. Door het absolute gebrek aan wetenschappelijk bewijs hierover werd dit laatste punt niet meegenomen in deze masterpaper. Verder onderzoek specifiek naar fenprocoumon is noodzakelijk voor het opstellen van een schema dat volledig steunt op evidentie.

Een bijkomend nadeel is dat de studies naar het gebruik van tranexaminezuur werden uitgevoerd in een ziekenhuissetting. Daardoor zijn er mogelijke bedenkingen over de reproduceerbaarheid van de conclusies in de eerstelijnspraktijk. Zo kan de patiëntenpopulatie verschillen (o.a. wat betreft de ernst van de aanmeldingsklacht), en ook beschikbaarheid van middelen kan een struikelblok vormen in eerste lijn.

Deze thesis levert een overzichtelijk en up-to-date schema voor het behandelen van bloedingscomplicaties bij het gebruik van anticoagulantia in de eerste lijn. Eén van de schema's is het eerste instrument voor de Belgische huisarts dat specifiek is ontworpen voor het gebruik van fenprocoumon. Uit de feedbacksessies leren we dat dit een belangrijke en nuttige toevoeging is aan de tools die reeds voorhanden zijn. Het is eveneens de eerste studie die rond deze specifieke topics twee schema's aflevert die passen in het format van een urgentie-zakboekje voor huisartsen. Waar mogelijk is het schema gebaseerd op wetenschappelijk bewijs, waar nodig werd het afgetoetst aan expert opinions. Een belangrijk leerpunt uit deze masterpaper is dan ook dat verder onderzoek naar het molecule fenprocoumon onontbeerlijk is voor het evidence-based werken in de Belgische huisartsenpraktijk.

7 Besluit

Het zakboekje “urgentieschema’s voor huisartsen” wordt herschreven en aangepast aan de hedendaagse wetenschappelijke literatuur. Deze masterthesis vormt de basis voor het subtopic ‘bloedingen bij gebruik van anticoagulantia’, dat onderdeel is van het hoofdstuk ‘acute complicaties bij chronische aandoeningen’.

Het finale resultaat zijn twee werkbare en correcte schema’s die door de huisarts gebruikt kunnen worden in acute situaties. Het schema is aangepast aan de meest recente literatuur. Het is waar mogelijk evidence-based, en waar nodig aangepast aan de Belgische eerstelijnscontext. Verder onderzoek naar behandeling van bloedingscomplicaties door fenprocoumon, de in België meest gebruikte vitamine K-antagonist, is nodig om definitieve richtlijnen te creëren die volledig steunen op wetenschappelijke evidentie.

8 Referenties

1. J. Michels, A. Demulder KD, M. Goossens, A. Janssen, K. Jochmans DM. Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. Domus Medica, Huisarts Nu (39). 2010;

2. Duodecim Publishing Company Ltd. Warfarinetherapie. EB Pract Net. 2017;

3. dr. A.J. ten Cate-Hoek, dr. H.J. Adriaansen, dr. C. Kroon, dr. F.J.M. van der Meer drs. GP-W. De kunst van het doseren. Fed van Ned trombosediensten. 2020;

4. Konakion SKP [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 31]. Available from: https://bijsluiters.fagg-afmps.be/registrationSearchServlet?key=BE175813&leafletType=skp

5. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) [Internet]. [cited 2021 Jan 31]. Available from: https://www.bcfi.be/nl/chapters/3?frag=2147

6. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. *T114834*, *Anticoagulation Reversal*; [updated *2018 Dec 05*, cited 2021 Jan 31]. Available from https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/topics/dmp~AN~*T114834*. Registration and login required.

7. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. May 2009.

8. Roxana Mehran, MD; Sunil V. Rao, MD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH; C. Michael Gibson, MS M, Adriano Caixeta, MD, PhD; John Eikelboom, MD, MBBS; Sanjay Kaul M. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. Circulation. 2011;123:2736-2.

9. Penning-van Beest FJA, Rosendaal FR, Grobbee DE, Van Meegen E, Stricker BHC. Course of the International Normalized Ratio in response to oral vitamin K1 in patients overanticoagulated with phenprocoumon. Br J Haematol. 1999;104(2); 241–5.

10. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Optimal management of anticoagulation therapy. Vol. 2, Blood Adv. 2018;2(22):3257–91.

11. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. Br J Haematol. 2013 Jan;160(1):35–46.

12. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. Chest. 2012 Feb;141(2):e152S–e184S.

13. Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, De Tezanos Pinto M. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarine discontinuation. A prospective, randomized, open study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2001;12(1).

14. Ageno W, Garcia D, Silingardi M, Galli M, Crowther M. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves [2]. Vol. 46, J Am Coll Cardiol. 2005;46(4):732–3.

15. Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagoni L, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: A randomised controlled trial. Lancet. 2000;356(9241):1551–3.

16. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: A systematic review and proposed treatment algorithms. J Thromb Haemost. 2006;4(9):1853–63.

17. Ortín M, Olalla JL, Marco F, Velasco N. Low-dose vitamin K1 versus short-term withholding of acenocoumarol in the treatment of excessive anticoagulation episodes induced by acenocoumarol. Haemostasis. 1999;28(2).

18. Dentali F, Ageno W. Management of coumarin-associated coagulopathy in the non-bleeding patient: A systematic review. Haematologica. 2004;89(7):857–62.

19. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: A randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(5).

20. Schapkaitz E, Louw S, Friedman J, Sithole J, Masebe M, Jacobson BF. Conservative Management of Overanticoagulation in Patients With Low–Moderate Risk for Bleeding Complications. Clin Appl Thromb. 2018;24(8).

21. Mounce M, Essel C, Kim T, Harris CM. Risk factors for bleeding in hospitalized patients with elevated INR: No Vitamin K Therapy Received Versus Vitamin K received. Hosp Pharm. 2015;50(10).

22. Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ, Tillman DJ, Wilkinson DS. Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. Pharmacotherapy. 2000;20(10 I).

23. Tai C, Wu H, San C, Chua D. Management of supratherapeutic international normalized ratio without bleeding after warfarin use: An evaluation of Vitamin K administration (SUPRA-WAR-K study). Can J Hosp Pharm. 2017;70(3).

24. DeZee KJ. Treatment of Excessive Anticoagulation With Phytonadione (Vitamin K): A Meta-analysis. Arch Intern Med. 2006 Feb 27;166(4):391–7.

25. Khatib R, Ludwikowska M, Witt DM, Ansell J, Clark NP, Holbrook A, et al. Vitamin K for reversal of excessive Vitamin K antagonist anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2019;3(5):789–96.

26. Nee R, Doppenschmidt D, Donovan DJ, Andrews TC. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. Am J Cardiol. 1999;83(2).

27. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, Steidl L, Mera V, Ultori C, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2002;137(4).

28. Raj G, Kumar R, McKinney WP. Time course of reversal of anticoagulant effect of warfarin by intravenous and subcutaneous phytonadione. Arch Intern Med. 1999;159(22).

29. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of Oral vs Intravenous Phytonadione (Vitamin K1) in Patients With Excessive Anticoagulation: A Prospective Randomized Controlled Study. Arch Intern Med. 2003;163(20).

30. Zahed R, Moharamzadeh P, AlizadehArasi S, Ghasemi A, Saeedi M. A new and rapid method for epistaxis treatment using injectable form of tranexamic acid topically: a randomized controlled trial. Am J Emerg Med. 2013 Sep;31(9):1389–92.

31. Akkan S, Çorbacıoğlu ŞK, Aytar H, Emektar E, Dağar S, Çevik Y. Evaluating Effectiveness of Nasal Compression With Tranexamic Acid Compared With Simple Nasal Compression and Merocel Packing: A Randomized Controlled Trial. Ann Emerg Med. 2019 Jul;74(1):72–8.

32. Gottlieb M, DeMott JM, Peksa GD. Topical Tranexamic Acid for the Treatment of Acute Epistaxis: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Pharmacother. 2019 Jun 21;53(6):652–7.

33. Zahed R, Mousavi Jazayeri MH, Naderi A, Naderpour Z, Saeedi M. Topical Tranexamic Acid Compared With Anterior Nasal Packing for Treatment of Epistaxis in Patients Taking Antiplatelet Drugs: Randomized Controlled Trial. Runyon MS, editor. Acad Emerg Med. 2018 Mar 9;25(3):261–6.

34. Birmingham AR, Mah ND, Ran R, Hansen M. Topical tranexamic acid for the treatment of acute epistaxis in the emergency department. Am J Emerg Med. 2018 Jul;36(7):1242–5.

35. Bequignon E, Vérillaud B, Robard L, Michel J, Prulière Escabasse V, Crampette L, et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). First-line treatment of epistaxis in adults. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2017;134(3).

36. Whitworth K, Johnson J, Wisniewski S, Schrader M. Comparative Effectiveness of Topically Administered Tranexamic Acid Versus Topical Oxymetazoline Spray for Achieving Hemostasis in Epistaxis. J Emerg Med. 2020 Feb;58(2):211–6.

37. Joseph J, Martinez-Devesa P, Bellorini J, Burton MJ. Tranexamic acid for patients with nasal haemorrhage (epistaxis). Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 31;2018(12).

9 Bijlagen

9.1 Gunstig advies Ethische commissie

Urgentieschema's voor huisartsen: acute complicaties bij chronische aandoeningen

Dossiernr.:	MP017067	
[[[Stage/Masterproef/Keuzevak]]]:	Masterproef I HAIO, 2019-2022	
Faculteit/opleiding:	Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde	
Studiefase:	eerste fase	
Academiejaar:	2020-2021	
Korte omschrijving / abstract:	Het boekje 'Urgentieschema's voor de huisarts' wordt geüpdate met de meest recente gegevens uit de literatuur. Wij gaan na de beste aanpak voor de huisarts is van acute complicaties bij chronische aandoeningen. Daarin onderscheiden wij 4 subtopics: 1. Diabetes mellitus 2. Bloedingen onder antistolling 3. Neutropene koorts 4. Nierinsufficiëntie We vertrekken vanuit de vaststaande evidence, en zoeken aan de hand van verschillende Best Bets naar antwoorden op specifieke klinische vragen.	
Trefwoorden:	nierfalen Bloedverdunners diabetes complicaties	
Gewenste taal van communicatie:	nl	
[[[Stagemeester/Promotor/Docent]]]:	Prof Dr Jan Verbakel (u0042064)	
Copromotor:	Prof Bert Aertgeerts (u0002409)	Professor Emmy De Buck (u0040859)
Organisatie:	KU Leuven	
Dienst:	Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde	
Discipline:	Masterproef	
Extra groepsleden:	Lotte Ponet lotte.ponet@student.kuleuven.be r0677116 Jane Smeulders jane.smeulders@student.kuleuven.be r0452359	

De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef een zuivere literatuurstudie betreft en dat er op geen enkele wijze gebruik wordt gemaakt van proefdieren, proefpersonen of menselijk lichaamsmateriaal.

Dit type onderzoek vereist geen goedkeuring van een gemachtigde commissie voor medische ethiek.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij het akkoord om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten. Deze mail dient als bewijs van goedkeuring mocht u uw onderzoek wensen te publiceren.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet deze goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier.

9.2 Onderzoeksvragen volgens PICO methode

Verklaring van het acroniem PICO:

Patient = de patiëntenpopulatie die het onderwerp vormt
Intervention = de interventie die wordt onderzocht
Comparison = de interventie, test of toestand waarmee wordt vergeleken
Outcome = de uitkomstparameters die nagegaan worden

9.2.1 Onderzoeksvraag 1

P: patients receiving VKA therapy with INR between 4.5 and 10, non-bleeding
I: vitamin K administration (any dose)
C: temporary VKA cessation only
O: -Time to reach goal INR
-Occurrence of bleeding
-Trombo-embolism

9.2.2 Onderzoeksvraag 2

P: patients receiving VKA therapy with INR between 4.5 and 10 without bleeding
I: administration per os
C: administration subcutaneous, intravenous or intramuscular
O: - Occurrence of bleeding
- Time until INR in target range
- Side effects

9.2.3 Onderzoeksvraag 3

P: patients with spontaneous anterior epistaxis
I: topical tranexamic acid
C: standard of care (local pressure; bidigital compression or anterior nasal packing)
O: -bleeding time
-bleeding recurrence
-hospital admission rate

9.2.4 Onderzoeksvraag 4

P: patients with spontaneous anterior epistaxis
I: topical tranexamic acid
C: topical vasoconstrictor
O: -bleeding time
-bleeding recurrence

9.3 Zoektermen

9.3.1 Onderzoeksvraag 1

Is het bij patiënten onder VKA therapie met een verhoogd INR (≥4.5 en ≤9) zonder bloeding beter om ook vitamine K toe te dienen, dan om enkel tijdelijk het anticoagulans stop te zetten?

- MEDLINE (through Pubmed):
  (((((("anticoagulants"[MeSH Terms] OR "vitamin k antagonists"[Title/Abstract]) OR ("VKA"[Title/Abstract] OR "warfarin"[Title/Abstract] OR "phenprocoumon"[Title/Abstract] OR "acenocoumarol"[Title/Abstract])) AND "elevated inr"[Title/Abstract]) OR "excessive"[Title/Abstract]) OR "supratherapeutic"[Title/Abstract]) AND "vitamin k"[Title/Abstract]) OR "konakion"[Title/Abstract]) OR "phytonadione"[Title/Abstract] OR "phytomenadione"[Title/Abstract]

- Embase
  ('anticoagulant agent':ab,ti OR 'antivitamin k':ab,ti OR 'vitamin k antagonists':ab,ti OR warfarin:ab,ti OR 'acenocoumarol':ab,ti OR 'phenprocoumon':ab,ti OR vka:ab,ti) AND ('elevated inr':ab,ti OR supratherapeutic:ab,ti OR excessive:ab,ti) AND (phytonadione:ab,ti OR 'vitamin k group':ab,ti OR konakion:ab,ti OR phytomenadione:ab,ti OR 'vitamin k':ab,ti)

- Cochrane Library
  (("Warfarin"):ti,ab,kw OR (vitamin k antagonists):ti,ab,kw OR (anticoagulants):ti,ab,kw OR (acenocoumarol):ti,ab,kw OR (phenprocoumon):ti,ab,kw) AND ((excessive):ti,ab,kw OR (elevated inr):ti,ab,kw OR (supratherapeutic):ti,ab,kw OR (coagulopathy):ti,ab,kw) AND ((vitamin k):ti,ab,kw OR (phytomenadione):ti,ab,kw OR (phytonadione):ti,ab,kw OR (konakion):ti,ab,kw)

- DynaMed
  "Anticoagulation Reversal" - "Anticoagulation Reversal by Anticoagulant Drug Class" - "Vitamin K antagonists (VKAs)" - "VKA reversal strategies according to clinical setting" - "According to INR (no bleeding)"

9.3.2 Onderzoeksvraag 2

Dienen we vitamine K best per os, subcutaan, intraveneus of intramusculair toe bij patiënten onder VKA met een verhoogd INR zonder bloeding?

- MEDLINE (through Pubmed):
  (((((("anticoagulants"[MeSH Terms] OR "vitamin k antagonists"[Title/Abstract]) OR ("VKA"[Title/Abstract] OR "warfarin"[Title/Abstract])) AND "elevated inr"[Title/Abstract]) OR "excessive"[Title/Abstract]) OR "supratherapeutic"[Title/Abstract]) AND ("vitamin k"[Title/Abstract]) OR "konakion"[Title/Abstract]) OR "phytonadione"[Title/Abstract] OR "phytomenadione"[Title/Abstract]) AND ("administration"[Title/Abstract] OR "intravenous"[Title/Abstract] OR "IV"[Title/Abstract] OR "SC"[Title/Abstract] OR "subcutaneous"[Title/Abstract] OR "intramuscular"[Title/Abstract] OR "IM"[Title/Abstract] OR "per os"[Title/Abstract] OR "oral"[Title/Abstract])

- Embase
  ('anticoagulant agent':ab,ti OR 'antivitamin k':ab,ti OR 'vitamin k antagonists':ab,ti OR warfarin:ab,ti OR vka:ab,ti) AND ('elevated inr':ab,ti OR supratherapeutic:ab,ti OR excessive:ab,ti) AND (phytonadione:ab,ti OR 'vitamin k group':ab,ti OR konakion:ab,ti OR phytomenadione:ab,ti OR 'vitamin k':ab,ti) AND ('administration':ab,ti OR 'intravenous drug administration':ab,ti OR 'intravenous':ab,ti OR 'IV':ab,ti OR 'subcutaneous drug administration' OR 'subcutaneous':ab,ti OR 'SC':ab,ti OR 'oral':ab,ti OR 'oral drug administration':ab,ti OR 'per os':ab,ti)

- Cochrane Library
  (("Warfarin"):ti,ab,kw OR (vitamin k antagonists):ti,ab,kw OR (anticoagulants):ti,ab,kw) AND ((excessive):ti,ab,kw OR (elevated inr):ti,ab,kw OR (supratherapeutic):ti,ab,kw OR (coagulopathy):ti,ab,kw) AND ((vitamin k):ti,ab,kw OR (phytomenadione):ti,ab,kw OR (phytonadione):ti,ab,kw OR (konakion):ti,ab,kw) AND ((administration):ti,ab,kw OR (intravenous):ti,ab,kw OR (IV):ti,ab,kw OR (subcutaneous):ti,ab,kw OR (SC):ti,ab,kw OR (per os):ti,ab,kw OR (oral):ti,ab,kw OR (intramuscular):ti,ab,kw OR (IM):ti,ab,kw)"

- DynaMed
  "Anticoagulation Reversal" - "Anticoagulation Reversal by Anticoagulant Drug Class" - "Vitamin K antagonists (VKAs)" - "VKA reversal strategies according to clinical setting" - "According to INR (no bleeding)"

9.3.3 Onderzoeksvraag 3

Is lokaal tranexaminezuur aanbrengen beter dan enkel lokale druk toepassen bij patiënten met een anterieure epistaxis?

- MEDLINE (through Pubmed)
  (((epistaxis[MeSH Terms]) AND ("tranexamic acid"[Title/Abstract]) OR "exacyl"[Title/Abstract]) AND ("topical"[Title/Abstract] OR "local"[Title/Abstract]))

- Embase
  'epistaxis'/de AND ('tranexamic acid':ab,ti OR exacyl:ab,ti) AND (topical:ab,ti OR local:ab,ti)

- Cochrane Library
  ("Epistaxis"):ti,ab,kw AND ((tranexamic acid):ti,ab,kw OR ((exacyl):ti,ab,kw) AND ((topical):ti,ab,kw OR (local):ti,ab,kw))

- DynaMed
  "Epistaxis" - "Management" - "Medications" - "Topical medications"

9.3.4 Onderzoeksvraag 4

Is lokaal tranexaminezuur aanbrengen beter dan lokale decongestiva bij patiënten met een anterieure epistaxis?

- MEDLINE (through Pubmed)
  (((epistaxis[MeSH Terms]) AND ("vasoconstrict"[Title/Abstract]) OR "oxymetazoline"[Title/Abstract] OR "naphazoline"[Title/Abstract] OR "epinephrine"[Title/Abstract] OR "decongest*"[Title/Abstract]) AND ("tranexamic acid"[Title/Abstract] OR "exacyl"[Title/Abstract]))*

- Embase
  ('epistaxis'/exp OR 'epistaxis') AND ('tranexamic acid':ab,ti OR exacyl:ab,ti) AND (vasoconstrict:ab,ti OR oxymetazoline:ab,ti OR 'naphazoline':ab,ti OR 'decongestive agent':ab,ti OR decongest*:ab,ti OR 'epinephrine':ab,ti)*

- Cochrane Library
  ("Epistaxis"):ti,ab,kw AND ((tranexamic acid):ti,ab,kw OR ((exacyl):ti,ab,kw) AND ((decongest):ti,ab,kw OR (vasoconstrict*):ti,ab,kw OR (epinephrine):ti,ab,kw OR (naphazoline):ti,ab,kw OR (oxymetazoline):ti,ab,kw))*

- DynaMed
  "Epistaxis" - "Management" - "Medications" - "Topical medications"

9.4 Evidence tables

9.4.1 Bestaande richtlijnen

Bron	Auteur, datum, land	Patientengroep	Type	Gebruikte informatie	AGREE GRS kwaliteits-beoordeling	Bedenkingen
Domus Medica	J. Michels et al., 2010, België	Patiënten (18+) onder VKA die door de huisarts behandeld worden. Geënt op warfarine, gelden ook voor beide andere VKA (mits verschil in halfwaardetijd)	Richtlijn	Beleid bij verhoogd INR <5 zonder bloeding, deel van beleid INR 5-9, deel van beleid INR >9	Goed	Oudere richtlijn, toen nog warfarine als eerste keuze, deels evidence-based en deels consensus onder de auteurs, gebaseerd op grade 1C en grade 2A evidence
EB Practice Net	Duodecim Publishing Company Ltd, Riita Lasilla, 2017 en screening in 2020, Finland	Patiënten onder warfarinetherapie	Richtlijn	Gebruik van lokaal tranexaminezuur	Slecht	Geen richtlijnen over gebruik vit K, vanuit tweedelijns perspectief (na toediening van plasmaproducten of stollingsfactorconcentraat)
Federatie van Nederlandse trombosediensten	Commissie Standaardisering Medisch handelen, 2020, Nederland	Patiënten onder acenocoumarol/fenprocoumon met een INR onder en boven de therapeutische range	Richtlijn	Dosis vitamine K bij INR 8-10, extrapolatie naar fenprocoumon	Matig	Specifieke richtlijnen voor fenprocoumon, gebaseerd op ACCP-richtlijn, de ESC richtlijn en de nationale Richtlijn Antitrombotisch Beleid en deskundigheid en ervaring van artsen werkzaam bij trombosediensten.
Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)	2021, België	Patiënten onder warfarine met een verhoogd INR zonder bloeding	Genesmiddelen-formularium	Afkapwaarden categorieën INR, controletermijnen	N.v.t.	Mede gebaseerd op richtlijn Domus Medica (zie boven)
FAGG - Samenvatting Productkenmerken (SKP) Konakion	2021, Duitsland	Patiënten onder VKA (warfarine/acenocoumarol/ fenprocoumon) met een verhoogd INR zonder of met lichte bloeding	Wetenschappelijke bijsluiter	Dosering per INR categorie	N.v.t.	Specifiek beschreven voor fenprocoumon
DynaMed	2018, Verenigde Staten	Patiënten onder anticoagulantia met verhoogd INR of bloeding	Aanbeveling	Basis voor tweede schema	N.v.t.	Richtlijnen in de aanbeveling zijn telkens als 'zwak' of 'sterk' gescoord volgens GRADE. Zowel richtlijnen uit VS, UK en Europa zijn gebruikt.

Tabel 1

9.4.2 Onderzoeksvraag 1

Author, date and country	Patient group	Study type (level of evidence)	Outcomes	Key results	Study Weaknesses
Khatib et al., 2019, US	1074 patients using VKAs (warfarin and acenocoumarol) INR 4.5-10, non-bleeding	Systematic review of RCT's (1A)	Mortality, major bleeding, thrombo-embolism (TE), proportion reaching goal-INR after 24h and 1 week	Non-significant increased risk of mortality, bleeding and TE in vitamin K group; non-significant increase in likelihood of reaching goal-INR in vitamin K group	The small number and very low to moderate quality of studies included
Tai et al., 2017, Canada	146 hospitalized non–critical care patients using warfarin, INR 4.5 - 8.9, non-bleeding	Retrospective chart review (3)	Change in INR after 1 day, time required until INR ≤3.0	Significantly greater INR decrease 1 day after the intervention and a shorter time to reach INR below 3.0 after vitamin K administration	Small sample size, single-center, no INR values ≥9, retrospective design, no control for confounders, no follow-up beyond discharge date
Dezee et al., 2006, US	983 patients using VKAs (warfarin and acenocoumarol), INR > 4.0, without major bleeding	Meta-analysis of RCT's and non-randomized studies (2)	Achievement of the target INR of 1.8 to 4.0 within 24 hours, adverse events, warfarin resistance	-Warfarin: Vitamin K PO and IV is more effective to reach target INR than only withholding Warfarin. More subtherapeutic INR after 24h in vitamin K group. -Acenocoumarol: same proportion in target range, increased risk for subtherapeutic INR	Small trials, heterogeneity among administration routes, use of non-randomized trials, no evaluation of bleeding risk possible
Patel et al., 2000, US	30 patients using warfarin with INR 6.0-10.0, non-bleeding	RCT (1B)	Time required until INR ≤4.0, adverse events, warfarin resistance, number of warfarin doses omitted, # days per INR category, first INR – INR after administration	Time to reach INR ≤4.0 is significantly shorter and less doses omitted in VKA group. More INR overcorrection in vitamin K group. Bleeding rate is equal.	No patients with mechanical heart valves or recent TE included, small sample size
Mounce et al., 2015, US	51 patients using warfarin admitted to general medicine service with INR 4.5-9.0	Retrospective observational study (3)	Bleeding events, readmissions rates, length of stay, and familiarity with new guidelines	Bleeding rate is equal. Non-significant increased length of stay and readmissions in vitamin K group.	Retrospective design, single-center, small sample size, no INR values ≥9, reduced number of bleeding events by exclusion of intensive care patients.
Crowther et al., 2009, US, Italy and Canada	724 patients using warfarin with INR 4.0-10.0, non-bleeding	RCT (1B)	Bleeding events, TE, INR response death	No differences in bleeding events, TE and death. INR decreases faster in Vitamin K group.	Not powered to detect small differences in # major bleeding events, no obligated INR testing after enrollment
Schapkaitz et al., 2018, South-Africa	148 patients using warfarin with an INR ≥5	Prospective cohort study (2)	Follow-up INR results, minor and major bleeding	No differences in time to correction of the INR or bleeding events	Small sample size, observational design, vitamin K was infrequently prescribed for patients with INR 5.0 – 9.0
Dentali et al., 2004, Italy	Non-bleeding patients using VKAs (warfarin and acenocoumarol) with coagulopathy	Systematic review of non-randomized studies (2)	Efficacy and safety of vitamin K administration and comparison between different routes of administration and doses	-Warfarin; vitamin K is effective and safe in restoring therapeutic INR -Acenocoumarol; no benefit of vitamin K and more risk of subtherapeutic INR	Small sample size in most studies, inclusion criteria not clearly defined, heterogeneity between trials
Dentali et al., 2006, Italy	Bleeding and non-bleeding patients using VKAs with coumarin-associated coagulopathy	Systematic review of non-randomized studies (2)	Efficacy of vitamin K administration	-Warfarin; vitamin K is effective in restoring therapeutic INR -Acenocoumarol; no benefit of vitamin K and more risk of subtherapeutic INR -Phenprocoumon: no firm conclusions	Small sample size in most studies, inclusion criteria not clearly defined, heterogeneity between trials

Crowther et al., 2000, Canada	92 non-bleeding patients receiving warfarin who had an INR value between 4·5 and 10·0	RCT (1B)	INR value on the day after treatment and the 4 days after, bleeding risk, TE after 3 months	In Vitamin K group, INR returned into the treatment range more quickly, less minor bleedings, more subtherapeutic INR on day 1	Small sample size, lot of dropouts after day 2
Ageno et al., 2005, Italy and US	59 non-bleeding patients with mechanical heart valves on warfarin, INR 6.0-12.0	RCT (1B)	INR values on day 1, percentage of sub- and supratherapeutic INR	Vitamin K returned INR more quickly to therapeutic range. Subtherapeutic INR in 10% of Vitamin K group, but non-significant difference, no TE	The study was terminated prematurely, the enrollment target was not reached; no sufficient power
Fondevila et al., 2000, Argentina	109 non- or minor bleeding patients using Acenocoumarol with INRs ≥ 6.0	RCT (1B)	Percentage of INR ≤ 6 and INR 2.0-4.0 on day 1, magnitude and speed of the correction, differences in re-anticoagulation doses	Similar percentage in target zone at day 1; more subtherapeutic INR in Vitamin K group (30% vs 2%); similar re-anticoagulation dose	Non-blinded, small sample size (calculated on the basis of Warfarin studies)
Ortin et al., 1998, Spain	148 asymptomatic patients using Acenocoumarol with INR > 6.0	Retrospective cohort (3)	INR at day 1, 2, 3 and 8. Number of patients with INR >6.00 and <2.00. Resistance to acenocoumarol, complications.	Vitamin K1 accelerates return of INR to therapeutic range. Similar percentages of subtherapeutic INR at day 2, quicker recovery in Vitamin K group on day 3. No significant complications, no resistance.	Small number of patients included, limited data about bleeding complications, retrospective observational design
Witt et al., 2018, US (American Society of Hematology)	Patients receiving VKA for treatment of VTE with INRs of >4.5 but <10 and without clinically relevant bleeding	Guideline	Mortality, TE, major bleeding, proportion of patients who reached various INR goal ranges	No increased risk of TE, no reduction in mortality, no higher proportion of patients reaching goal INR, higher risk of major bleeding in patients receiving vit K versus placebo. Recommendation of using temporary cessation of VKA alone without the addition of vitamin K.	Conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects. Data for VKAs other than warfarin are limited, reducing confidence in this recommendation for patients treated with phenprocoumon,
Holbrook et al., 2012, US (American College of Chest Physicians)	Patients taking VKAs with INRs 4.5 - 10 and with no evidence of bleeding	Guideline	Major bleeding, TE, all-cause mortality	No evidence of benefit for patient-important outcome. We suggest against the routine use of vitamin K.	Evidence grade 2B; the 4 RCT's included have moderate quality due to imprecision.
Makris et al., 2012, UK (British Committee for Standards in Haematology)	1: patients on Warfarin, INR >5 2: Patients on Warfarin, INR ≥ 8 3: patients on Phenprocoumon or acenocoumarol, with non-severe bleeding or overanticoagulation	Guideline	-	1: Withhold 1-2 doses, reduce maintenance dose, determine cause of elevated INR 2: Administer vitamin K 1-5 mg orally, recheck next day. 3: Administer vitamin K 1-5 mg orally	Evidence grade 1B.

Tabel 2

9.4.3 Onderzoeksvraag 2

Author, date and country	Patient group	Study type (level of evidence)	Outcomes	Key results	Study Weaknesses
Dezee et al., 2006, US	983 patients using VKAs with INR > 4.0, without major bleeding	Meta-analysis of RCT's and non-randomized studies (2)	Achievement of the target INR of 1.8 to 4.0 within 24 hours, adverse events, warfarin resistance	Oral and IV vit K are equivalent at 24 hours, SC is inferior.	Small trials, heterogeneity among administration routes, use of non-randomized trials, no evaluation of bleeding risk possible
Lubetsky et al., 2003, US	61 patients using warfarin with INR ≥ 6.0 without major bleeding	RCT (1B)	Proportion and time of patients reaching goal INR, major bleeding, suptherapeutic INR, warfarin resistance, TE, adverse effects	Vit K per os and IV is equally effective after 24h, faster target INR but more overcorrection in IV group, no adverse effects	Small sample size
Raj et al., 1999, US	22 patients using warfarin with INR ≥ 6.0 without bleeding	Randomized trial (2)	INR values at baseline and 8 and 24 hours after administration	Vit K IV is significantly faster and more effective than SC	Very small sample size, no assessment of adverse effects, no control group
Crowther et al., 2002, Canada and Italy	51 patients using warfarin with INR 4.5-10.0, asymptomatic	RCT (1B)	INR on the day after administration of vitamin K, hemorrhage, TE	Oral vit K gives significantly more INR in target range than SC vit K after 1 day, no hemorrhage or TE	Different trends in 2 different study centers, small sample zize,
Nee et al., 1999, US	57 patients using warfarin with INR 6.0-20.0 without active bleeding	Randomized trial (2)	INR 24 and 72 hours after administration	INR was significantly lower at 24 hours after the IV vitamin K1 than SC, but INR values were similar at 72 hours.	Small sample size, no control group, no assessment of adverse effects

Tabel 3

9.4.4 Onderzoeksvraag 3

Author, date and country	Patient group	Study type (level of evidence)	Outcomes	Key results	Study Weaknesses
Birmingham et al., 2018, US	122 patients in ED with epistaxis, 30 treated with topical TXA, 92 with SOC	Retrospective review (3)	ED LOS, incidence of hospital admission, ORL consultation, ANP, prophylactic antibiotic use, ED visit for rebleeding within seven days	No difference in hospital admissions. TXA led to (non-significant) longer stay, less cauterizations and less surgical interventions. Significantly less ORL consultations and nasal packing in TXA group. No difference in complication rates.	Retrospective design, heterogeneity between groups, selection bias risk, revision of primary outcome,

Zahed et al., 2017, Iran	124 patients in ED with epistaxis bleeding after 20 minutes of manual compression of both nostrils taking antiplatelet drugs; 62 received topical TXA, 62 ANP	Randomized clinical trial (2)	Bleeding cessation rate after 10 minutes, rebleeding rate at 24 hours and 1 week, ED LOS, patient satisfaction.	Topical TXA resulted in faster bleeding cessation, less rebleeding at 1 week, shorter ED LOS, and higher patient satisfaction compared with ANP. No difference in complication rates.	No blinding, imbalance of epistaxis severity among the groups
Gottlieb et al., 2018, USA	Three RCTs; 408 patients with acute epistaxis; 199 in TXA group, 209 in control group (38: placebo, 171: ANP)	Systematic review of RCTs and Meta-Analysis (1a)	Bleeding cessation after 30 minutes, percentage discharged in the first 2 hours, complication rates, rebleeding rates at 24 hours and 1 week, patient satisfaction	Trend towards more cessation of bleeding within 30 minutes in TXA group. More discharge within 2 hours of arrival, fewer episodes of rebleeding within both the first 24 hours and at 1 week, and higher patient satisfaction in the TXA group. No difference in complication rates.	2 studies used ANP and only 1 study used placebo, clinical heterogeneity between studies, no power to assess complications
Akkan et al., 2019, Turkey	135 patients in ED with spontaneous anterior epistaxis; 45 in TXA group, 45 in SOC group, 45 in ANP group	RCT (1b)	Bleeding cessation within 15 minutes, rebleeding rate within 24 hours	Less bleeding cessation after 15 minutes in SOC group, no difference between TXA and ANP. Lower rebleeding rate in TXA group compared to SOC and ANP.	No blinding possible, no severity of bleeding assessment
Zahed et al., 2013, Iran	216 patients with anterior epistaxis presented to an ED (TXA group: 107, ANP group: 109)	Randomized clinical trial (2)	Bleeding cessation within 10 minutes, conplications, rebleeding within 24 hours and 7 days, ED LOS, patient satisfaction	Significantly more bleeding cessation, shorter ED LOS, better patient satisfaction in TXA group. Trend towards less rebleeding in TXA group.	No blinding of physicians and patients possible, severity of bleeding not classified and compared

Tabel 4

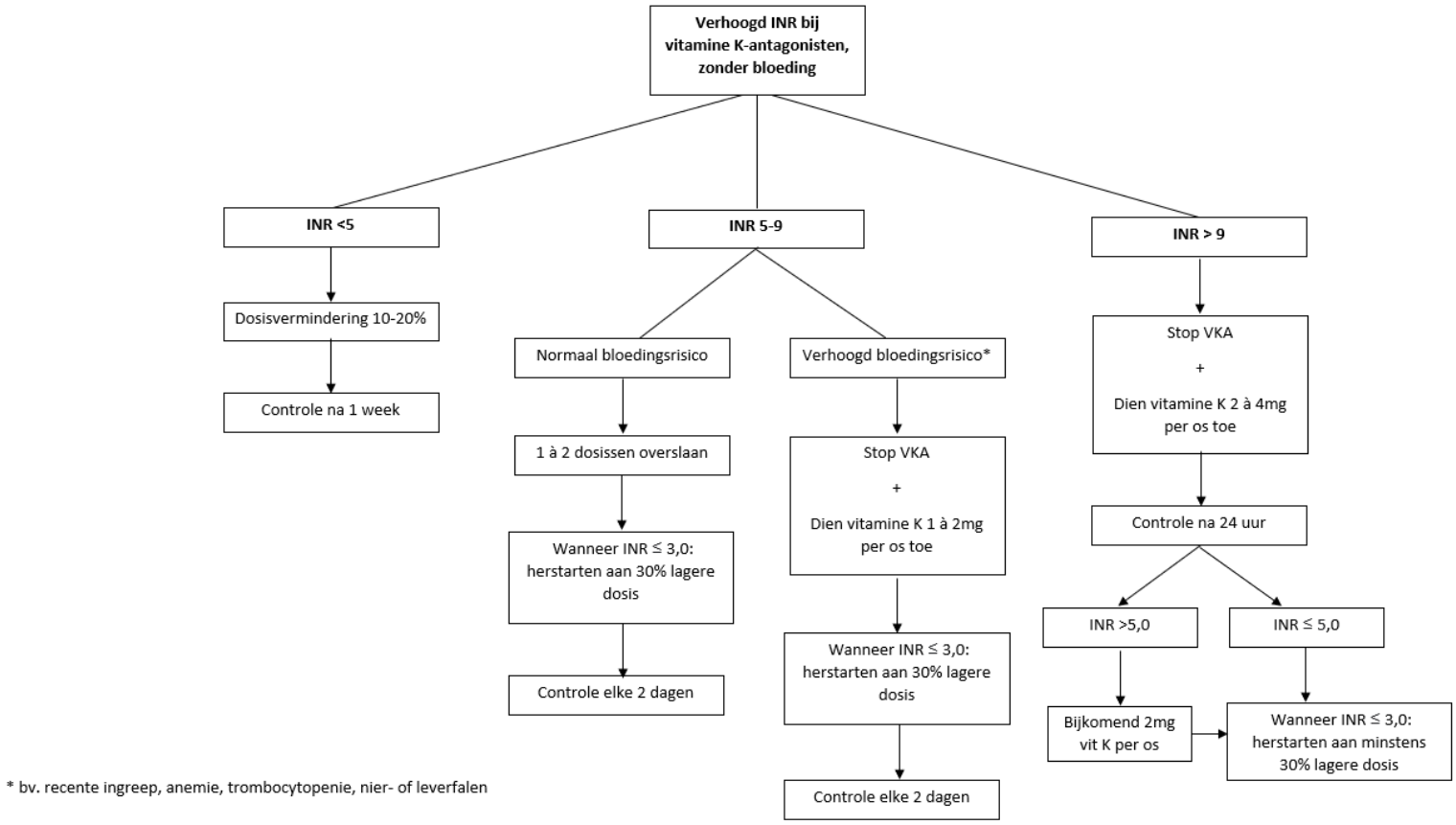
9.4.5 Onderzoeksvraag 4

Author, date and country	Patient group	Study type (level of evidence)	Outcomes	Key results	Study Weaknesses
Bequignon et al., 2017, France	Adults with epistaxis	Guideline	-	Local anesthesia with vasoconstriction is recommended, when not contraindicated, ahead of diagnostic and therapeutic nasal procedures in persistent bleeding	Based on expert consensus methodology for good-practice guidelines
Whitworth et al., 2020, US	38 patients with epistaxis (18 receiving TXA, 20 receiving oxymetazoline)	RCT (1b)	-Proportion of patients in whom hemostasis was achieved with initial therapy -frequency of rebleeding in the ED -a requirement for inpatient admission -obtaining of ORL consult -physician choice of second-line treatment for	Significantly more first-line hemostasis in TXA group than in oxymetazoline group. No other significant differences.	Small sample size, heterogeneity between groups (more anticoagulants in TXA group), no blinding, lack of consensus on severity of epistaxis, selection bias
Joseph et al., 2018, UK	Patients with epistaxis requiring intervention by a healthcare professional; for TXA vs other haemostatic agents: 3 RCTs, 460 participants	Systematic review of RCTs (1a)	Episodes of rebleeding, time to stop initial bleeding, severity of bleeding, LOS, adverse effects	TXA leads to a higher proportion of participants with bleeding controlled within 10 minutes. No major adverse effects.	Moderate-quality evidence, insufficient to allow robust conclusions to be drawn

Tabel 5

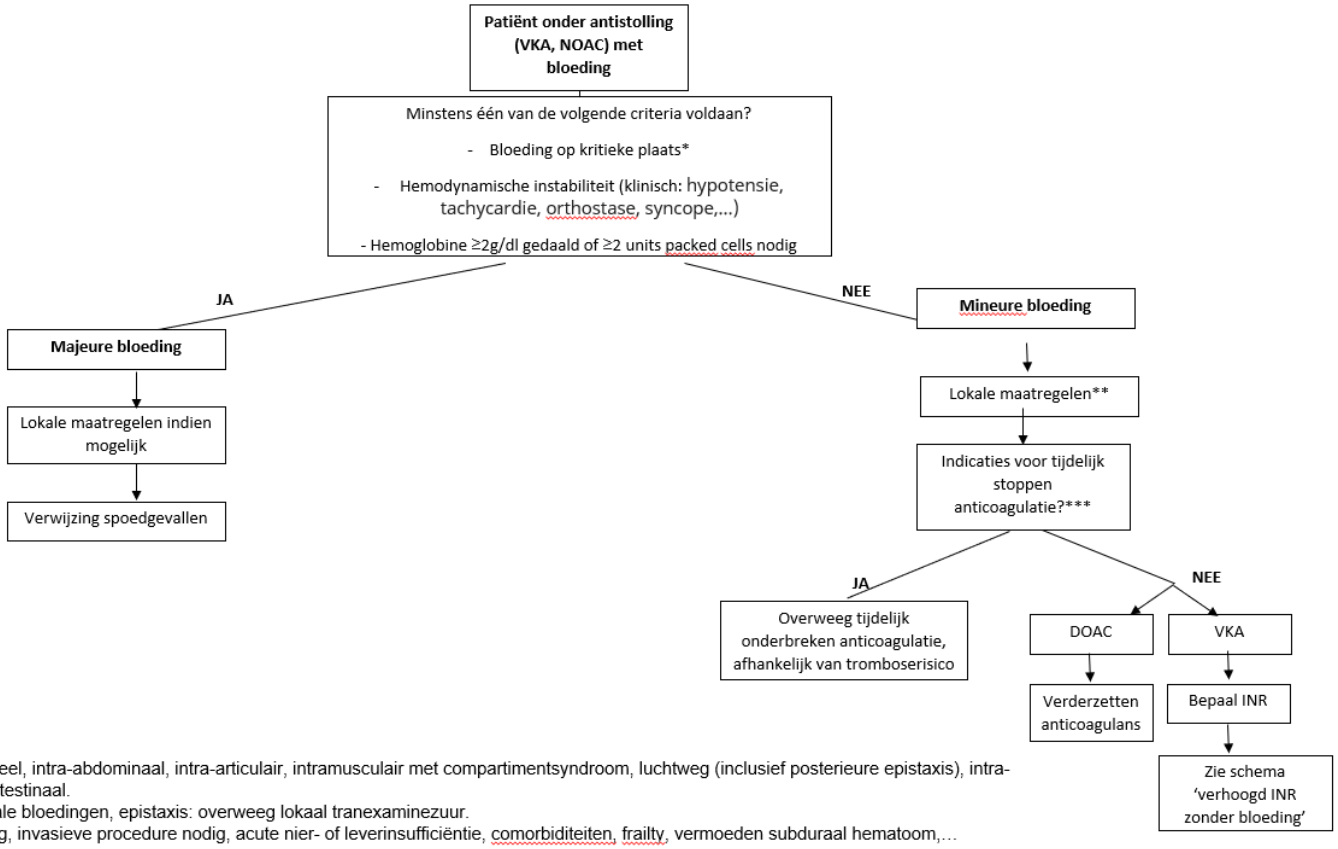
9.5 Eerste versie urgentieschema

9.5.1 Verhoogd INR bij patiënt onder VKA, zonder bloeding



* bv. recente ingreep, anemie, trombocytopenie, nier- of leverfalen

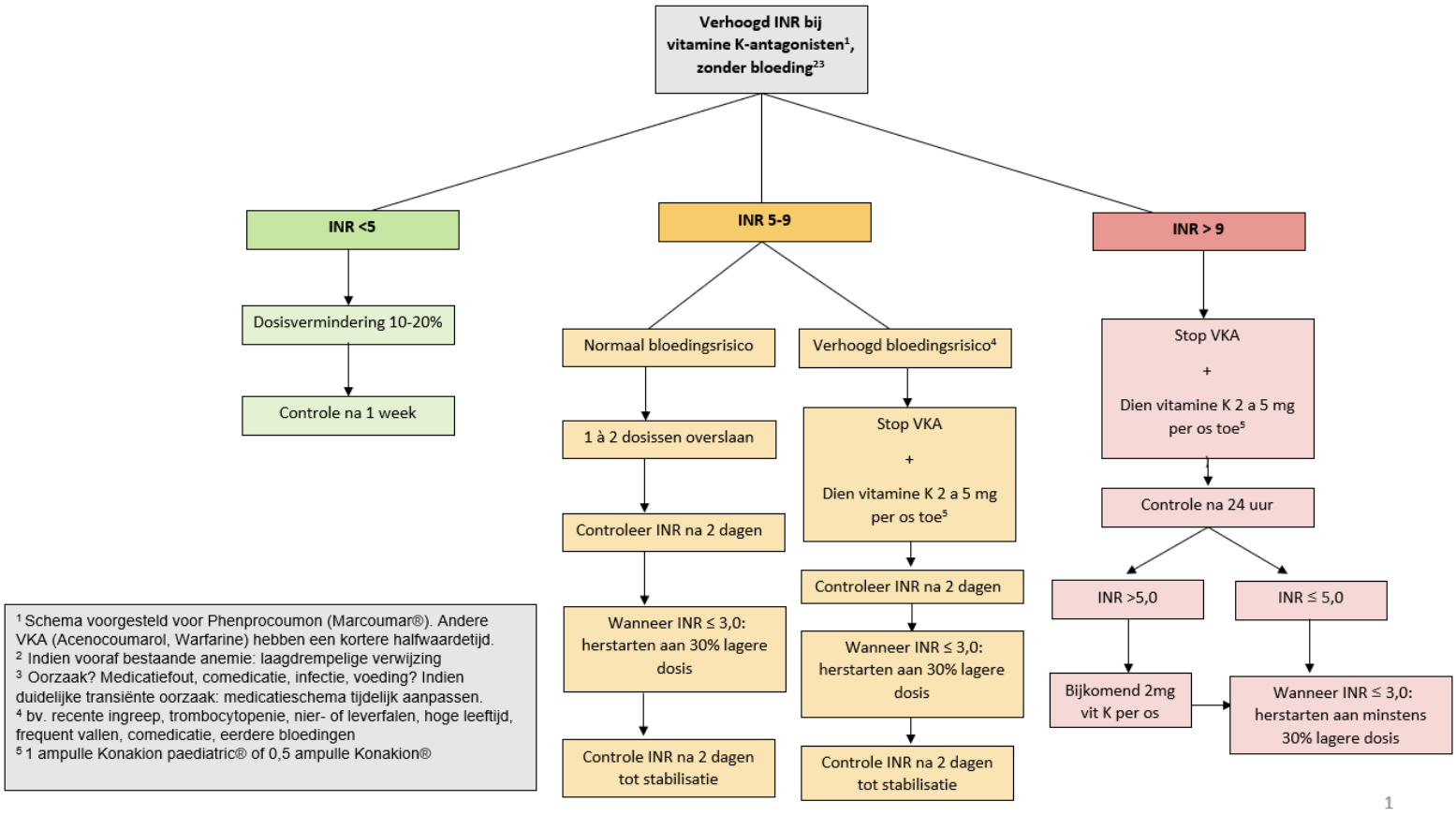
9.5.2 Patiënt onder antistolling (VKA, NOAC) met bloeding



*Intrathoracaal, intracranieel, intra-abdominaal, intra-articulair, intramusculair met compartimentsyndroom, luchtweg (inclusief posterieure epistaxis), intra-oculair,... NIET: gastro-intestinaal.
** Bij wondes, oromucosale bloedingen, epistaxis: overweeg lokaal tranexaminezuur.
*** Persisterende bloeding, invasieve procedure nodig, acute nier- of leverinsufficiëntie, comorbiditeiten, frailty, vermoeden subduraal hematoom,...

9.6 Finale versie urgentieschema

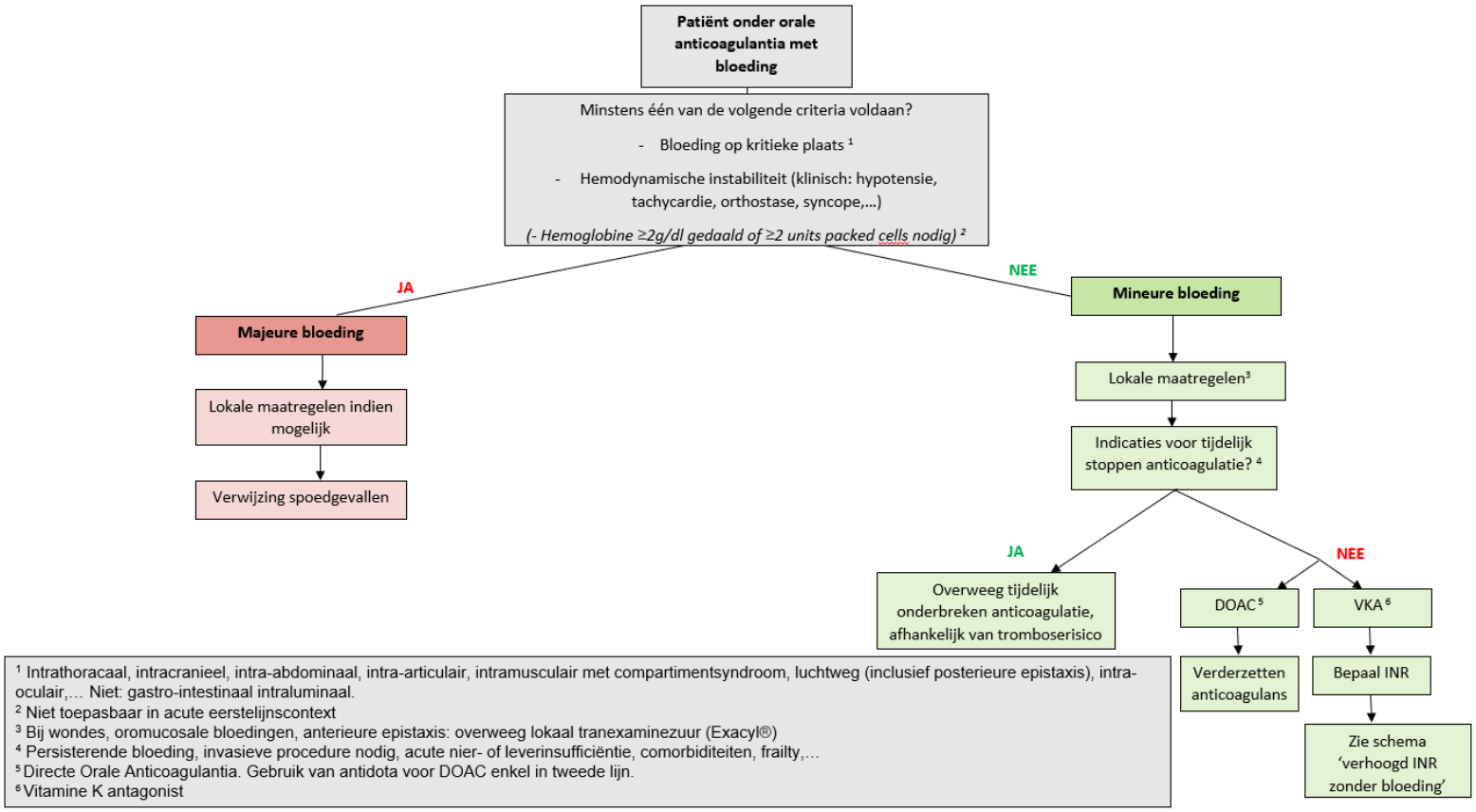
9.6.1 Verhoogd INR bij patiënt onder VKA, zonder bloeding



[1] Schema voorgesteld voor Phenprocoumon (Marcoumar®). Andere VKA (Acenocoumarol, Warfarine) hebben een kortere halfwaardetijd.
[2] Indien vooraf bestaande anemie: laagdrempelige verwijzing
[3] Oorzaak? Medicatiefout, comedicatie, infectie, voeding? Indien duidelijke transiënte oorzaak: medicatieschema tijdelijk aanpassen.
[4] bv. recente ingreep, trombocytopenie, nier- of leverfalen, hoge leeftijd, frequent vallen, comedicatie, eerdere bloedingen
[5] 1 ampulle Konakion paediatric® of 0,5 ampulle Konakion®

1

9.6.2 Patiënt onder orale anticoagulantia met bloeding



[1] Intrathoracaal, intracranieel, intra-abdominaal, intra-articulair, intramusculair met compartimentsyndroom, luchtweg (inclusief posterieure epistaxis), intra-oculair,... Niet: gastro-intestinaal intraluminaal.
[2] Niet toepasbaar in acute eerstelijnscontext
[3] Bij wondes, oromucosale bloedingen, anterieure epistaxis: overweeg lokaal tranexaminezuur (Exacyl®)
[4] Persisterende bloeding, invasieve procedure nodig, acute nier- of leverinsufficiëntie, comorbiditeiten, frailty,...
[5] Directe Orale Anticoagulantia. Gebruik van antidota voor DOAC enkel in tweede lijn.
[6] Vitamine K antagonist