Actualisatie van de Domus Medica Richtlijn ‘Orale Anticoagulatietherapie’

Carmary Camacaro, Universiteit Antwerpen

Dorien Leys, Universiteit Antwerpen

Promotor: Prof. Dr. Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen

Co-promotor: Anneleen Janssens, Domus Medica

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaren: 2022 – 2025

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.

Abstract

Titel: Actualisatie van de Domus Medica richtlijn “Orale anticoagulatietherapie".

Auteurs: Carmary Camacaro en Dorien Leys, huisartsen in opleiding, Universiteit Antwerpen.

Promotor: Prof. Dr. Paul Van Royen, Faculteit Geneeskunde, Universiteit Antwerpen

Context: Anticoagulerende behandeling wordt in de eerste lijn vooral gebruikt voor de preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen zoals diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE), bij voorkamerfibrillatie (VKF), bij hartklepprothesen en bij patiënten met vasculaire grafts en een hoog risico op occlusie of amputatie. In België is het doorgaans de huisarts die de behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA’s) begeleidt en superviseert. Wij hebben gekozen voor de evaluatie van deze richtlijn, omdat we ervan overtuigd zijn dat dit een goede manier is om zowel patiënten als artsen handvaten aan te reiken om kwaliteitsvol te handelen. Huisartsgeneeskunde is een vakgebied dat steeds evolueert en waarin zorgverleners hun best moeten doen om zo up-to-date mogelijk te blijven. Heldere richtlijnen helpen zowel startende artsen, als langer gevestigde artsen om bij te blijven met de laatste literatuur en zo evidence-based te kunnen werken. De huidige richtlijn van Domus Medica bestaat sedert 2009 en gaat enkel over VKA’s. Ondertussen is er echter een nieuwe klasse van orale anticoagulantia op de markt: de directe orale anticoagulantia (DOAC’s). Deze DOAC’s vervangen steeds vaker de VKA’s en worden reeds veelvuldig gebruikt in de praktijk. Hierdoor is er nood aan een duidelijke richtlijn betreffende het gebruik van deze klasse van orale anticoagulantia. Deze masterthesis heeft als doel om voorbereidende stappen uit te werken om de bestaande richtlijn over orale anticoagulatietherapie aan te vullen met meer informatie over DOAC’s en duidelijke aanbevelingen te formuleren voor gebruik in de dagelijkse praktijk.

Onderzoeksvraag: Deze masterthesis behandelt de volgende vier klinische vragen: “Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de (acute) behandeling van veneuze trombo-embolie?”, “ Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie?”, “Hoe een behandeling met DOAC's opstarten bij veneuze trombo-embolie (in de acute fase en secundaire preventie)?”, “Monitoring van de behandeling met DOAC's bij veneuze trombo-embolie (acute fase en secundaire preventie)”.

Methode: De methodologie voor de actualisatie van de Domus Medica richtlijn “Orale anticoagulatietherapie” werd gebaseerd op de AGREE-II-criteria en op de methoden die beschreven worden in de Leidraad Richtlijnontwikkeling ontwikkeld door de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL). In een eerste fase hebben we de huidige richtlijn van Domus Medica doorgenomen op zoek naar informatie over het gebruik van DOAC’s. In de huidige richtlijn staat nog niets over DOAC’s. Hierdoor hebben we zelf nagedacht over klinisch relevante vragen, die gebruikt konden worden voor het opstellen van aanbevelingen. Om deze vragen te beantwoorden, werd via een systematisch literatuuronderzoek in verschillende databanken naar relevante richtlijnen gezocht die gebruikt konden worden als basis om aanbevelingen te formuleren. De gevonden richtlijnen werden vervolgens beoordeeld door middel van de AGREE procedure. De aanbevelingen geformuleerd in de overgebleven richtlijnen werden gebruikt als basis om aanbevelingen voor de Belgische context te formuleren. Vervolgens werd er gekeken of er nog recente en relevante evidentie was die deze aanbevelingen konden bekrachtigen of ontkrachten en of er nood was aan aanpassing van de aanbevelingen. Indien er nood was aan adaptatie werd er ook een advies voor een nieuwe aanbeveling geformuleerd. Deze

nieuwe aanbevelingen werden vervolgens ter beoordeling voorgelegd aan een panel van deskundigen, bestaande uit een seminariegroep (1 huisarts en 11 huisartsen in opleiding) en een multidisciplinaire praktijk (5 huisartsen, 2 huisartsen in opleiding, 2 praktijkverpleegkundigen).

Resultaten: Uit het literatuuronderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van verschillende databases werden vijf richtlijnen weerhouden. Na beoordeling volgens de AGREE procedure bleven twee richtlijnen over. De zoektocht naar recente evidentie leverde vervolgens elf systematische reviews op. In totaal werden er zeventien aanbevelingen geformuleerd, waarvan zes werden opgenomen in de peer review. Over het algemeen werd er een consensus bereikt over de toepasbaarheid en haalbaarheid van de meeste aanbevelingen. Enkele aanbevelingen leidden tot belangrijke kanttekeningen. Zo waren er bij aanbeveling 1 bedenkingen over de kostprijs en terugbetalingsvoorwaarden van DOAC's, ondanks hun voorkeur vanwege de orale toediening. Bij aanbeveling 6 werd het belang benadrukt van vooraf gekende nierfunctie en het doorverwijzen naar de tweede lijn bij vermoeden van LE. Aanbeveling 8 riep vragen op over de praktische haalbaarheid van INR-monitoring, terwijl dit bij DOAC's niet nodig is. Aanbeveling 16 werd als zeer relevant beschouwd, een jaarlijkse consultatie ter evaluatie van risico's en voorkeuren bij DOAC-gebruik werd als een waardevol initiatief voorgesteld.

Conclusie: Deze masterproef heeft bijgedragen aan de voorbereiding van de aanpassing van de Domus Medica richtlijn over orale anticoagulantia, met specifieke aandacht voor de integratie van directe orale anticoagulantia (DOAC's). De bestaande richtlijn, die enkel informatie bevat over vitamine K-antagonisten (VKA's), was aan herziening toe, gezien het toenemende gebruik van DOAC's in de klinische praktijk. Door middel van rigoureuze beoordeling van bestaande internationale richtlijnen en een systematische literatuurstudie werd een solide basis gelegd voor het formuleren van aanbevelingen die geschikt zijn voor de Belgische eerstelijnszorg. De NICE- en ESVS-richtlijnen bleken hierbij het meest relevant en dienden als uitgangspunt voor de nieuwe aanbevelingen. Deze werden vervolgens geëvalueerd op hun toepasbaarheid en haalbaarheid binnen de Belgische context. De resultaten tonen aan dat er een brede consensus is over de meeste aanbevelingen. Wel werden er bij bepaalde aanbevelingen belangrijke opmerkingen gemaakt met betrekking tot kosten, logistieke haalbaarheid en terugbetalingscriteria.

ICPC-codes: K94.01 - Diepe veneuze trombose benen en K93 - Longembolie/longinfarct

Contact:

carmary.camacaroarteaga@student.uantwerpen.be

dorien.leys@student.uantwerpen.be

Inhoudsopgave

Abstract 3

Inleiding 6

Veelgebruikte afkortingen en termen in deze manamathesis 6

Methode 8

Beschrijving en resultaten adaptatieproces 9

Fase 1 Surveillance fase 9

Stap 1: definiëren van klinische vragen 9

Stap 2: zoeken naar relevante richtlijnen 11

Stap 3: screening van de gevonden richtlijnen 12

Stap 4: waardering van de gevonden richtlijnen 12

Fase 2 Adaptatiefase 18

Resultaten fase 1 en 2 18

Klinische vraag 1: Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de (acute) behandeling van veneuze trombo-embolie? 18

Klinische vraag 2: Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie? 20

Klinische vraag 3: Hoe een behandeling met DOAC's opstarten bij veneuze trombo-embolie (in de acute fase en secundaire preventie)? 22

Klinische vraag 4: Monitoring van de behandeling met DOAC's bij veneuze trombo-embolie (acute fase en secundaire preventie). 28

Fase 3 Implementatiefase/peer review 29

Discussie 31

Conclusie 32

Referenties 34

Bijlagen 38

Bijlage 1 38

Draaiboek implementatiefase met consensusprocedure/peer review 38

Bijlage 2: Resultaten Peer Review 49

Inleiding

Domus Medica vzw ondersteunt huisartsen en huisartsenkringen in Vlaanderen. Het ontwikkeltraject van richtlijnen vergt een grote investering van tijd en middelen, waardoor Domus Medica momenteel geen richtlijnen in eigen beheer kan herzien. Bijgevolg werkt Domus Medica nauw samen met WOREL (Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn) die in 2022-2023 een onderhoudsplan heeft opgesteld. In deze manamathesis heb ik Carmary Camacaro, samen met mijn collega Dorien Leys geholpen bij de voorbereiding van de aanpassing van de richtlijn “Orale anticoagulatietherapie” uit 2009.

Anticoagulerende behandeling wordt in de eerste lijn vooral gebruikt voor de preventie en behandeling van trombo-embolische aandoeningen zoals diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE), bij voorkamerfibrillatie (VKF), bij hartklepprothesen en bij patiënten met vasculaire grafts en een hoog risico op occlusie of amputatie. In België is het doorgaans de huisarts die de behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA’s) begeleidt en superviseert (1). Wij hebben gekozen voor de evaluatie van deze richtlijn, omdat we ervan overtuigd zijn dat dit een goede manier is om zowel patiënten als artsen handvaten aan te reiken om kwaliteitsvol te handelen. Huisartsgeneeskunde is een vakgebied dat steeds evolueert en waarin zorgverleners hun best moeten doen om zo up-to-date mogelijk te blijven. Heldere richtlijnen helpen zowel startende artsen, als langer gevestigde artsen om bij te blijven met de laatste literatuur en zo evidence-based te kunnen werken. Meermaals per dag klikken we als huisarts wel verder via de evidence linker van het Elektronisch Medisch Dossier pakket of gaan we in Google op zoek naar de juiste richtlijn. We zijn er daarom van overtuigd dat er in het werkveld een grote nood is aan goede richtlijnen. Daarbij hebben we ook al ondervonden dat er nogal wat discrepanties zijn tussen de Nederlandse richtlijnen (van o.a. NHG) en de Belgische richtlijnen van Domus Medica, waarbij die van Domus Medica soms niet meer up to date zijn. Daarom lijkt het ons zeer nuttig om de richtlijn van Orale Anticoagulantia van Domus Medica mee te actualiseren.

De huidige richtlijn van Domus Medica bestaat sedert 2009 en gaat enkel over VKA’s. Ondertussen is er echter een nieuwe klasse van orale anticoagulantia op de markt: de directe orale anticoagulantia (DOAC’s). Deze DOAC’s vervangen steeds vaker de VKA’s en worden reeds veelvuldig gebruikt in de praktijk. Hierdoor is er nood aan een duidelijke richtlijn betreffende het gebruik van deze klasse van orale anticoagulantia.

Deze masterthesis heeft als doel om voorbereidende stappen uit te werken om de bestaande richtlijn over orale anticoagulatietherapie aan te vullen met meer informatie over DOAC’s en duidelijke aanbevelingen te formuleren voor gebruik in de dagelijkse praktijk. DOAC’s worden in de praktijk reeds veelvuldig gebruikt, bij verscheidene indicaties. Omdat dit te veel was om in één thesis uit te werken, hebben we ons moeten beperken tot enkel het gebruik van DOAC’s bij veneuze trombo-embolie (VTE). We hebben ons gefocust op de plaats van DOAC’s bij de acute behandeling en secundaire preventie van VTE. Daarnaast keken we naar hoe een behandeling met DOAC’s moet worden opgestart (in de acute fase en secundaire preventie) en hoe we deze, eens opgestart, kunnen monitoren.

Veelgebruikte afkortingen en termen in deze manamathesis

VKA: vitamine K-antagonist

DOAC's: directe orale anticoagulantia

LMWH: Low-Molecular-Weight Heparin

INR: International Normalized Ratio, maat voor de stollingstijd van bloed.

VTE: veneuze trombo-embolie

DVT: diepe veneuze trombose

LE: longembolie

Uitgelokte DVT of LE

DVT of LE bij een persoon met een recente (binnen 3 maanden) en voorbijgaande belangrijke klinische risicofactor voor VTE, zoals een operatie, trauma, aanzienlijke immobiliteit (bedlegerig, niet in staat om zonder hulp te lopen of waarschijnlijk een aanzienlijk deel van de dag in bed of in een stoel door te brengen), zwangerschap of kraambed - of bij een persoon die hormonale therapie krijgt (gecombineerde orale anticonceptiepil of hormoonvervangingstherapie).

Niet-uitgelokte diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie (LE)

DVT of LE bij een persoon zonder een recente belangrijke klinische risicofactor voor VTE (zie uitgelokte DVT of LE) en die geen hormonale therapie krijgt (gecombineerde orale anticonceptiepil of hormoonvervangingstherapie).

Proximale DVT

DVT op of boven het niveau van het popliteale trifurcatiegebied.

PIPOH

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

AGREE II – instrument

Het AGREE II-Instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) is een algemeen hulpmiddel voor richtlijnmakers en -gebruikers om de methodologische kwaliteit van klinische richtlijnen te beoordelen. Zie ook de uitleg onder '4.1 Beoordeling met AGREE II'.

HAS-BLED Score

Manier om het risico op bloeding te berekenen bij patiënten onder orale anticoagulatietherapie. De HAS-BLED score is een acroniem (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly*) waarbij elk onderdeel van het acroniem bestaat uit een klinisch kenmerk, indien dit kenmerk aanwezig is

levert het één punt op. Bij een score van vier of meer moet je nadenken of de orale anticoagulatietherapie gestopt of veranderd moet worden(2,3).

Letter	Klinische karakteristiek	Punten
H	Hypertensie	1
A	Abnormale nier/leverfunctie (1 punt ieders)	1 of 2
S	Beroerte (*'stroke'*)	1
B	Bloeding	1
L	Labiele INR's	1
E	Ouderen (*'elderly'*)	1
D	Drugs of alcohol (1 punt ieders)	1 of 2
		Maximum 9 punten

Methode

De procedure van het updaten van de richtlijn is een driejarig traject bestaande uit volgende stappen:

1. Literatuur surveillance fase
2. Uitwerking van één onderzoekvraag binnen de richtlijn
3. Data-extractie
4. Peer review door panel deskundigen

Deze methodologie is gebaseerd op de AGREE-II-criteria en op de methoden die beschreven worden in de Leidraad Richtlijnontwikkeling ontwikkeld door de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL). Bij het herzien van een Belgische richtlijn wordt de oorspronkelijke richtlijn gebruikt als basis en aangevuld met relevante informatie uit recentere buitenlandse richtlijnen. Bestaande richtlijnen geven niet altijd een antwoord op alle klinische vragen die men wil behandelen. Daarom is het vaak nodig om te werken met verschillende geselecteerde richtlijnen in combinatie met bijkomend literatuuronderzoek. Dit komt neer op een combinatie van een ADAPTE en DE NOVO procedure, ook aangeduid als een ADOLOPMENT-methode. Wanneer de geselecteerde richtlijnen geen antwoord bieden op een bepaalde klinische vraag, zal voor deze vraag een DE NOVO-zoektocht gebeuren. Voor de andere klinische vragen, waarop de geselecteerde richtlijn(en) wel een antwoord geven, zal een ADAPTE-procedure worden toegepast (4).

In een eerste fase hebben we de huidige richtlijn van Domus Medica doorgenomen op zoek naar informatie over het gebruik van DOAC's. In de huidige richtlijn van Domus Medica staat echter nog niets over DOAC's. Hierdoor hebben we zelf nagedacht over klinisch relevante vragen, die gebruikt konden

worden voor het opstellen van aanbevelingen. Deze vragen hebben we nadien ook geformuleerd volgens PIPOH-elementen (Patient, intervention, professionals targeted for guideline, outcomes, health care setting). Om deze vragen te beantwoorden, hebben we een zoektocht uitgevoerd naar internationale richtlijnen en Belgische EBM-publicaties, die gebruikt konden worden als basis om aanbevelingen te formuleren. Voor deze zoektocht hebben we gebruikgemaakt van verschillende databases zoals de G-I-N database, TRIP, SIGN, NICE, KCE, RIZIV, BCFI. Er werden vijf richtlijnen weerhouden, die vervolgens individueel beoordeeld werden via het AGREE II – instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). Na deze beoordeling bleven er nog twee relevante richtlijnen over. De aanbevelingen geformuleerd in deze twee richtlijnen werden gebruikt als basis om aanbevelingen voor de Belgische context te formuleren. Vervolgens hebben we gekeken of er nog recente en relevante evidentie was die deze aanbevelingen konden bekrachtigen of ontkrachten en of er nood was aan aanpassing van de aanbevelingen. Indien er nood was aan aanpassing van de aanbeveling werd er ook een advies voor een nieuwe aanbeveling geformuleerd. Deze nieuwe aanbevelingen werden vervolgens ter beoordeling voorgelegd aan een panel van deskundigen, bestaande uit een seminariegroep (1 huisarts en 11 huisartsen in opleiding) en een multidisciplinaire praktijk (5 huisartsen, 2 huisartsen in opleiding, 2 praktijkverpleegkundigen).

Beschrijving en resultaten adaptatieproces

Fase 1 Surveillance fase

Stap 1: definiëren van klinische vragen

Voor de eerste stap van het adaptatieproces werden een aantal klinische vragen opgesteld:

- Klinische vraag 1: Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de (acute) behandeling van veneuze trombo-embolie?
- Klinische vraag 2: Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie?
- Klinische vraag 3: Hoe een behandeling met DOAC's opstarten bij veneuze trombo-embolie (in de acute fase en secundaire preventie)?
- Klinische vraag 4: Monitoring van de behandeling met DOAC's bij veneuze trombo-embolie (acute fase en secundaire preventie).

Deze klinische vragen hebben we vervolgens ook volgens PIPOH-elementen geformuleerd, met bijbehorende in- en exclusiecriteria.

1. Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de (acute) behandeling van veneuze trombo-embolie?		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	volwassen patiënten vanaf 18j met bevestigd DVT of LE. Met of zonder comorbiditeiten (extreem gewicht, nierinsufficiëntie, actieve	hemodynamische instabiliteit, antifosfolipiden syndroom.

	kanker)	
Interventions	behandeling met DOAC's	behandeling met andere anticoagulantia
Professionals	zorgverleners van eerste en tweede lijn	
Outcomes	remissie van de symptomen, verdwijnen van de trombose, frequentie nevenwerkingen (bv. hersenbloeding)	
Healthcare Setting	eerste en tweede lijn	

2. Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	volwassen patiënten vanaf 18j met bevestigd DVT of LE, met of zonder comorbiditeiten (extreem gewicht, nierinsufficiëntie, actieve kanker)	hemodynamische instabiliteit, antifosfolipiden syndroom.
Interventions	behandeling met DOAC's	behandeling met andere anticoagulantia
Professionals	zorgverleners van eerste en tweede lijn	
Outcomes	preventie recidief trombus, frequentie nevenwerkingen (bv. hersenbloeding)	
Healthcare Setting	eerste en tweede lijn	

3. Hoe een behandeling met DOAC's opstarten bij veneuze trombo-embolie (in de acute fase en secundaire preventie)?

PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	volwassen patiënten vanaf 18j met bevestigd DVT of LE, met of zonder comorbiditeiten (extreem gewicht, nierinsufficiëntie, actieve kanker)	
Interventions	behandeling met DOAC's	
Professionals	zorgverleners eerste en tweede lijn	
Outcomes	keuze DOAC, doseringsschema, bridging LMWH	

Healthcare Setting	eerste en tweede lijn	

4. Monitoring van de behandeling met DOAC's bij veneuze trombo-embolie (acute fase en secundaire preventie).		
PIPOH-elementen	**Inclusie criteria**	**Exclusie criteria**
Patient/Population	volwassen patiënten vanaf 18j met bevestigd DVT of LE, met of zonder comorbiditeiten (extreem gewicht, nierinsufficiëntie, actieve kanker)	
Interventions	controle nierfunctie; regelmatige opvolgbezoeken om de therapietrouw, ongewenste effecten, interacties te controleren).	
Professionals	zorgverleners van eerste en tweede lijn	
Outcomes	vermijden van complicaties (hersenbloedingen, accumulatie van het geneesmiddel bij (acuut) nier-of leverfalen, de planning van urgente chirurgie)	
Healthcare Setting	eerste en tweede lijn	

Stap 2: zoeken naar relevante richtlijnen

Om onze klinische vragen te beantwoorden, hebben we een uitgebreide literatuurstudie uitgevoerd, gebruikmakend van verschillende databases zoals G-I-N database, TRIP, SIGN, NICE, KCE, NHG, RIZIV (zie ook de tabel hieronder). Hiervoor werden de trefwoorden ‘anticoagulantia’ en de Engelse termen ‘anticoagulation’, ‘direct anticoagulants’, ‘oral anticoagulants’, 'antithrombotic' gebruikt. Deze zoekactie leverde in februari 2023 volgende resultaten op:

Database	**Term**	**# Hits**
G-I-N	anticoagulation, direct anticoagulants, oral anticoagulants, antitrombotic	12, 1, 1, 25
SIGN		2
NHG	anticoagulantia (filter: hart- en vaatstelsel)	7
Guideline central	direct oral anticoagulants	15
CKS	anticoagulation, direct oral anticoagulants, telkens 'type guidance'	52, 25
Trip Database		0

		0
FOD Volksgezondheid		0
Riziv	anticoagulantia	158
KCE		1
HGR-CSS		0
Minerva		0
Bcfi		20
Vlaams agentschap		0
Sciensano		0
ITG		0

Stap 3: screening van de gevonden richtlijnen

Onze inclusiecriteria voor de selectie van de richtlijnen waren publicatiedatum (maximaal tien jaar oud) en titel (vermelding van de termen: DOAC's, DVT, longembolie en/of veneuze trombo-embolie). Verder werden er enkel richtlijnen in het Nederlands, Engels, Spaans of Frans geselecteerd. Na deze selectie bleven vijf relevante richtlijnen over:

- NICE Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing (5)
- ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) (6)
- European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis (7)
- American Society of Hematology (ASH) 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy (8)
- European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (9)

Daarnaast vonden we ook nog relevante Belgische EBM documenten waaronder:

- RIZIV consensus: Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (tromboembolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie) (10)
- BCFI: plaatsbepaling, folia 2017 en 2020 (11,12)

Stap 4: waardering van de gevonden richtlijnen

4.1 Beoordeling met AGREE II

De gevonden richtlijnen werden vervolgens individueel beoordeeld via het AGREE II – instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation). Het AGREE II-Instrument is een algemeen hulpmiddel voor richtlijnmakers en -gebruikers om de methodologische kwaliteit van klinische richtlijnen te beoordelen. Het instrument bestaat uit 23 items verdeeld over zes domeinen (onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing,

onafhankelijkheid van de opstellers) gevolgd door twee globale scoringsitems (‘Algemeen oordeel’). Elk domein beslaat een aparte dimensie van de kwaliteit van richtlijnen (13).

Eerst werden de richtlijnen onderworpen aan een mini-AGREE II, hierbij werden eerst items 7, 9 en 23 nagegaan. Meer bepaald werd er gekeken of de richtlijnen voldeden aan volgende voorwaarden: ‘Er zijn systematische methoden gebruikt voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal’, ‘De sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijs zijn beschreven’ en ‘Conflicterende belangen van leden van de richtlijnwerkgroep zijn vastgelegd en besproken’. Indien de richtlijn faalde op één van deze items, werden de andere items niet meer gewaardeerd en werd de richtlijn niet weerhouden. De ESC en de EHRA richtlijn werden op basis van deze mini-AGREE II niet weerhouden. De NICE, de ASH en de ESVS richtlijn werden volledig volgens AGREE II gewaardeerd. De richtlijnen werden onafhankelijk gescoord, twijfels werden besproken en leidden tot een consensus score waarmee we ons beide akkoord verklaarden. Na deze beoordeling werden de richtlijnen van NICE en ESVS weerhouden als basis voor het formuleren van nieuwe aanbevelingen geschikt voor de Belgische zorgcontext. Ondanks de goede beoordeling volgens AGREE van de richtlijn van ASH viel deze buiten de selectie, omdat er geen duidelijke aanbevelingen werden geformuleerd en de basis van evidentie onvoldoende werd bevonden.

Hieronder de scoring van de drie richtlijnen:

Richtlijn 1 NICE: Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing(5)	
Domein	**Score**
Onderwerp en doel	20/21
Betrokkenheid van belanghebbenden	15/21
Methodologie	48/56
Helderheid en presentatie	21/21
Toepassing	17/28
Onafhankelijkheid van de opstellers	10/14
Algemene beoordeling	Aanbevolen (met voorwaarden/aanpassingen)
Richtlijn 2 ASH: 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy (8)	
Domein	**Score**
Onderwerp en doel	16/21
Betrokkenheid van belanghebbenden	17/21
Methodologie	41/56

Helderheid en presentatie	17/21
Toepassing	20/28
Onafhankelijkheid van de opstellers	14/14
Algemene beoordeling	Sterk aanbevolen
Richtlijn 3 ESVS: 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis (10)	
Domein	**Score**
Onderwerp en doel	11/21
Betrokkenheid van belanghebbenden	15/21
Methodologie	43/56
Helderheid en presentatie	17/21
Toepassing	11/28
Onafhankelijkheid van de opstellers	5/14
Algemene beoordeling	Aanbevolen (met voorwaarden/aanpassingen)

In december 2024 werd de zoektocht gebruikmakend van de verschillende databases nog eens herhaald. Deze hernieuwde zoektocht leverde twee recentere richtlijnen op, dewelke ook terug aan een mini-AGREE II onderworpen werden (14,15). Helaas faalden beide richtlijnen hierop, waardoor ze niet weerhouden werden in de rest van deze masterproef.

4.2 Inventarisatie

De aanbevelingen geformuleerd in de twee weerhouden richtlijnen, de NICE en de ESVS richtlijn, werden in de matrix per klinische vraag geïnventariseerd. De gradatie van aanbeveling en niveau van onderliggende evidentie werden opgezocht en indien aanwezig, neergeschreven.

De aanbevelingen van de ESVS kregen een waardering volgens het graderingssysteem van de European Society of Cardiology. Iedere aanbeveling krijgt hierbij een ‘klasse van aanbeveling’ (*class of recommendation*) toegewezen op basis van de onderliggende klinische data die de aanbeveling onderbouwt (16).

- Klasse I: aandoeningen waarvoor er bewijs en/of algemene overeenstemming is dat een bepaalde procedure of behandeling nuttig en effectief is.
- Klasse II: aandoeningen waarbij sprake is van tegenstrijdig bewijs en/of meningsverschillen over nut/effectiviteit van een procedure of behandeling.
    - Klasse IIa: bewijs/opinie is in het voordeel van nut/doeltreffendheid.

    - Klasse IIb: nut/doeltreffendheid is minder goed vastgesteld door bewijs/opinie.
- Klasse III: aandoeningen waarvoor bewijs en/of algemene overeenstemming bestaat dat de procedure/behandeling niet nuttig/effectief is en in sommige gevallen schadelijk kan zijn.

Elke aanbeveling heeft ook een niveau van bewijs *(level of evidence)* op basis van de wetenschappelijke bewijskracht achter iedere aanbeveling.

- Level A: een aanbeveling gebaseerd op bewijs van meerdere gerandomiseerde studies of meta-analyses.
- Level B: een aanbeveling gebaseerd op bewijs op één gerandomiseerde studie of niet-gerandomiseerde studies.
- Level C: een aanbeveling gebaseerd op expert opinie, case studies of richtlijnen.

De NICE (National Institute for Health and Care Excellence) maakt aanbevelingen op basis van verschillende soorten bewijs, zoals literatuuronderzoek, praktijkdata, deskundigen getuigenissen en input van belanghebbenden. De commissie beoordeelt de kwaliteit van het bewijs. Ze bespreken ook hoe ze van het bewijs komen tot het formuleren van een aanbeveling, inclusief de relatieve waarde die aan de overeengekomen uitkomsten is toegekend, de voor- en nadelen van interventies, het gebruik van middelen en de algehele kwaliteit van het bewijs, evenals andere factoren die ze in overweging hebben genomen. Als de commissie oordeelt dat de meeste behandelaars, opdrachtgevers en cliënten op basis van het beschikbare bewijs een bepaalde interventie zouden kiezen, wordt een sterke aanbeveling voor die interventie gedaan. Dit gebeurt wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen en de interventie waarschijnlijk kosteneffectief is. Voor sterke aanbevelingen wordt directief taalgebruik gebruikt, zoals 'bied aan' of 'adviseer', ‘vraag naar’ (*offer' (or 'do not offer'), 'advise', or 'ask about')*. Als de voor- en nadelen meer in balans zijn en sommige mensen misschien niet voor de interventie kiezen, doet de commissie een zwakke aanbeveling. Hierbij wordt het woord 'overweeg' gebruikt (*‘consider‘*) om de keuzevrijheid te benadrukken (17).

4.3 Waardering op samenhang

In deze stap werd onderzocht of de aanbevelingen uit de richtlijnen echt gebaseerd werden op de geciteerde evidentie. Eerst werd de zoekstrategie van de richtlijn geanalyseerd: op welke artikelen werd de richtlijn gebaseerd. Vervolgens werd beoordeeld hoe de auteurs deze informatie hebben geïnterpreteerd en samengevat en of dit consistent was met de evidentie. Tot slot werd gekeken hoe deze informatie vertaald werd naar kernboodschappen.

In de richtlijn van de ESVS wordt de door het comité gebruikte methodologie uitgebreid toegelicht, inclusief de uitgevoerde zoekstrategie, de geraadpleegde databases en de zoektermen die gebruikt worden. Er wordt ook gedetailleerd uitgelegd hoe de huidige aanbevelingen zijn gedefinieerd, door middel van een analyse van de gevonden literatuur en het formuleren van conclusies op basis van de beschikbare wetenschappelijke evidentie. Na een zorgvuldige evaluatie van de evidentie die gebruikt werd om de aanbevelingen van de ESVS te onderbouwen, zijn we tot de conclusie gekomen dat deze aanbevelingen werden geformuleerd op basis van een correcte analyse en interpretatie van de resultaten door de auteurs. Zij hebben rekening gehouden met verschillende aspecten, zoals veiligheid,

effectiviteit, praktische toepasbaarheid en de kosten van DOAC's. Dit proces heeft geresulteerd in de formulering van coherente aanbevelingen die toepasbaar zijn in de betreffende context.

Bij de NICE richtlijn hoort een aanzienlijk document van 791 pagina's waarin nauwgezet wordt uitgelegd hoe het comité op zoek is gegaan naar evidentie en hoe deze evidentie werd geïnterpreteerd om zo tot aanbevelingen te komen. Er werd een literatuuronderzoek uitgevoerd naar gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) en systematische reviews (SR's) op 14 juni 2018 en opnieuw op 4 april 2019. De zoekstrategie in Medline en de gebruikte termen zijn eveneens in het document te vinden (in 'appendix C for literature search strategy') (18). Ondanks de uitgebreide documentatie blijft het voor ons moeilijk om een directe link te leggen tussen de evidentie uit de geciteerde artikelen en de uiteindelijke aanbevelingen van de NICE-richtlijn. Hoewel de onderbouwing van hun aanbevelingen in verschillende noten achteraan de tekst wordt toegelicht, ontbreekt een expliciete verwijzing naar specifieke artikelen. Sedert 2025 zijn de richtlijnen van NICE wel CEBAM geaccrediteerd. Dit kwaliteitslabel impliceert dat Belgische producenten van richtlijnen geen kritische beoordeling meer moeten toepassen op richtlijnen van NICE, wanneer deze gebruikt worden voor het ontwikkelen van Belgische richtlijnen of EBP-bronnen (evidence based practice). Hierdoor kunnen we ervan uitgaan dat deze NICE richtlijn van methodologisch goede kwaliteit is en dat de aanbevelingen uit de richtlijnen echt gebaseerd werden op de geciteerde evidentie.

4.4 Waardering op courantheid

Om geen nieuwere studies en informatie te missen, werd ook een zoektocht uitgevoerd in Pubmed en Cochrane library naar relevante systematische reviews van de laatste 5 jaar.

Hiervoor werden de volgende termen gebruikt en resultaten bekomen:

- Cochrane: Advanced search: "'"Direct Oral Anticoagulants" AND "Venous Thromboembolism"'"
    - 4 resultaten: waarvan 2 goede op basis van titel en abstract.
- Pubmed
    - Direct oral anticoagulant[Title/Abstract] Filters: Systematic review, in the last 5 years: Results 35
    - Factor Xa inhibitors [MeSH Terms] Filters: Systematic review, in the last 5 years: Results 101
    - Venous thromboembolism [Title/Abstract] Filters: Systematic review, in the last 5 years: Results 751
    - Search: #2 AND #3 Filters: Systematic review, in the last 5 years: Results 37

Na manuele selectie op basis van titel en abstract bleven er elf relevante systematische reviews over. Deze werden vervolgens kwalitatief beoordeeld via de SIGN Methodology Checklist for Systematic Review and Meta-analyses.

Titel systematische review	**Algehele beoordeling van de methodologische kwaliteit**
Direct Oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis (19)	Hoge kwaliteit

Antithrombotic therapy for secondary prevention of unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials (20)	Accepteerbare kwaliteit
Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Secondary Prevention of Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies (21)	Accepteerbare kwaliteit
Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials (22)	Hoge kwaliteit
Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis (Review) (23)	Hoge kwaliteit
Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism (Review) (24)	Hoge kwaliteit
Comparative Effects Between Direct Oral Anticoagulants for Acute Venous Thromboembolism: Indirect Comparison From Randomized Controlled Trials (25)	Hoge kwaliteit
Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonist in morbidly obese patients with venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis (26)	Hoge kwaliteit
Comparative efficacy and safety of oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in the patients with different renal functions: a systematic review, pairwise and network meta-analysis (27)	Hoge kwaliteit
Safety of direct oral anticoagulants in patients with liver disease: a systematic review and meta-analysis (28)	Accepteerbare kwaliteit
Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants (29)	Accepteerbare kwaliteit

Daarnaast vonden we ook nog een relevante Belgische bron, namelijk de RIZIV Consensusvergadering van 30 november 2017 over ‘Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (tromboembolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie). Het is de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om minstens tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Deze consensusvergaderingen hebben als doel de medische

praktijk inzake geneesmiddelen binnen een bepaalde sector te evalueren en aanbevelingen op te stellen voor zorgverleners. De vergaderingen volgen een specifieke methodologie, geïnspireerd op het Franse systeem en het document "Symposium - A methodology for consensus conferences". Dit document is relevant omdat deze consensusvergadering zich voornamelijk richt op de eerstelijnsgezondheidszorg. Het weerspiegelt een gezamenlijke consensus van verschillende belanghebbenden – waaronder artsen, apothekers, verzekeringsinstellingen, paramedici en het publiek – over de toepasbaarheid van de aanbevelingen binnen de Belgische zorgcontext (30).

Fase 2 Adaptatiefase

Tijdens deze fase werd op basis van alle voorgaande stappen gekeken of de aanbevelingen zoals ze geformuleerd werden in de twee richtlijnen nog steeds nuttig waren en of er een aanpassing nodig was. Indien er een aanpassing nodig was, werd een voorstel tot een nieuwe formulering van de aanbeveling gedaan.

Resultaten fase 1 en 2

Klinische vraag 1: Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de (acute) behandeling van veneuze trombo-embolie?

Aanbeveling 1: DOAC’s kunnen worden aanbevolen boven VKA voor de behandeling in de acute fase van veneuze trombo-embolie:

- **Voor patiënten met uitgelokte proximale diepe veneuze trombose wordt behandeling met een direct oraal anticoagulans aanbevolen boven een vitamine K-antagonist voor de initiële behandelingsfase. (Class I, Level A)**

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 16 uit de ESVS guideline “2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis”(10).

Om zowel aanbeveling 1 als aanbeveling 2 (hieronder) te maken, heeft het comité van de ESVS zich gebaseerd op evidentie uit een systematische review van meerdere gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's), gepubliceerd in 2014. Deze review concludeert dat, in vergelijking met VKA's, DOAC's niet alleen effectief zijn in de behandeling van VTE, maar ook veiliger zijn in termen van bloedingen, wat een klinisch voordeel biedt. Hun veiligheid en effectiviteit werden later verder bevestigd in secundaire preventie-onderzoeken (31).

In de RIZIV consensus van 2017 raadt men ook aan met een DOAC te starten, gezien de non-inferioriteit op het vlak van werkzaamheid, het (beperkte) voordeel op het vlak van bloedingen en het gebruikscomfort voor de patiënt. Deze keuze moet evenwel worden bekeken in een context van veilig gebruik van de middelen, gezien de veel hogere prijs van DOAC’s voor de patiënt en de gezondheidszorg. (GRADE B, zwakke aanbeveling)(7).

Volgens het BCFI (folia 2020) zijn DOAC's een goed alternatief bij behandelingen van kortere duur (zoals bij veneuze trombo-embolie), bij patiënten bij wie de INR moeilijker te regelen is of die de INR-controle te omslachtig vinden(12)

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Aanbeveling 2: DOAC's kunnen worden aanbevolen voor initiële behandeling in de acute fase van niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie:

- **Voor patiënten met niet-uitgelokte proximale diepe veneuze trombose wordt behandeling met een direct oraal anticoagulans aanbevolen boven behandeling met laagmoleculaire heparine gevolgd door een vitamine K-antagonist voor de initiële behandelingsfase. (Class I, Level A)**

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 19 uit de ESVS guideline "2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis"(10).

Wij vonden geen recentere systematische reviews die deze aanbeveling ontkrachten, noch bevestigen.

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Aanbeveling 3: Overweeg behandeling met DOAC's bij diepe veneuze trombo-embolie bij kankergeassocieerde diepe veneuze trombose:

- **Bij geselecteerde patiënten met kankergeassocieerde diepe veneuze trombose, waarbij de maligniteit zich niet in het maag-darmstelsel of het urogenitale stelsel bevindt, moet een goedgekeurd direct oraal anticoagulans voor initiële, principiële en verlengde behandeling worden overwogen. (Class IIa, Level A)**

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 65 uit de ESVS guideline "2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis".

Om deze aanbeveling te maken heeft het comité van de ESVS zich gebaseerd op evidentie uit een systematische review van 10 gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's) die concludeert dat de effectiviteit en veiligheid van LMWH en DOAC's vergelijkbaar kunnen zijn voor de behandeling van DVT bij kankerpatiënten (32).

Daarnaast toont evidentie uit een andere systematische review, gepubliceerd in 2018, aan dat LMWH en DOAC's, in vergelijking met VKA's, effectiever zijn in de behandeling van VTE. Echter, LMWH

veroorzaakte minder bloedingen. DOAC's zijn effectiever dan LMWH bij het voorkomen van recidieven van VTE, hoewel ze mogelijk gepaard gaan met een hoger risico op ernstige bloedingen. Dit blijft echter onder voorbehoud van aanvullende gegevens uit lopende onderzoeken(33)

Verder tonen de resultaten van een gerandomiseerde klinische studie (RCT), gepubliceerd in 2019, aan dat oraal apixaban geassocieerd is met lage percentages van ernstige bloedingen en recidieven van VTE bij de behandeling van VTE bij kankerpatiënten(34).

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Wij vonden geen recentere systematische reviews die deze aanbeveling ontkrachten noch bevestigen. Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Klinische vraag 2: Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie?

Aanbeveling 4: Voor patiënten met niet-uitgelokte proximale diepe veneuze trombose die langer dan zes maanden antistolling nodig hebben, maar bij wie het risico op herhaling niet zeer hoog wordt geacht, moet het gebruik van een verlaagde dosis van de directe orale antistollingsmiddelen apixaban (2,5 mg tweemaal daags) of rivaroxaban (10 mg eenmaal daags) worden overwogen. (Class IIa, Level B)

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 23 uit de ESVS guideline “2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis”(10).

Om deze aanbeveling te maken heeft het comité van de ESVS zich gebaseerd op een klinische studie uit 2017 en een RCT uit 2012, die beiden concluderen dat langdurige anticoagulatie met verlaagde doses apixaban en rivaroxaban respectievelijk het risico op terugkerende gebeurtenissen vermindert zonder het risico op bloedingen te verhogen (35,36).

Wij vonden een recentere systematische review uit 2021 die deze aanbeveling ondersteunt. Deze systematische review bevestigt dat apixaban en laag-apixaban de twee beste strategieën zijn volgens rangschikking van ernstige bloedingen. Warfarine (OR 0.25, 95% BI 0.13–0.49), rivaroxaban (OR 0.18, 95% BI 0.03–0.90), apixaban (OR 0.18, 95% BI 0.04–0.85) en laag-apixaban (OR 0.18, 95% BI 0.04–0.82) waren gerelateerd aan significant lager risico dan placebo/observatie; edoxaban was niet minderwaardig aan warfarine wat betreft het risico op recidiverende VTE. Bovendien werd apixaban geassocieerd met significant lager risico op alle oorzaken van overlijden dan placebo/observatie (20).

In de BCFI folia van 2020 over DOAC’s wordt ook een grote retrospectieve Amerikaanse cohortstudie uit 2019 aangehaald, waarin apixaban ook beter dan rivaroxaban scoorde in het voorkomen van recidief veneuze trombo-embolie(37).

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

<u>Aanbeveling 5:</u> Voor patiënten met terugkerende diep-veneuze trombose die zich voordeed terwijl ze de behandeling volgden, moet worden overwogen om over te schakelen op een ander type antistolling, om de dosis laagmoleculaire heparine of een direct oraal antistollingsmiddel te verhogen tot de therapeutische dosis of om over te schakelen op vitamine K-antagonisten met een hogere streefwaarde voor de internationale genormaliseerde ratio. (Class IIa, Level C)

<u>Onderbouwing</u>

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 27 uit de ESVS guideline "2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis"(10).

De onderzoekers van ESVS hebben zich gebaseerd op twee expert opinion artikels en een review van kleinschalige onderzoeken, gepubliceerd in respectievelijk 2016, 2017 en 2018. De conclusies van deze artikels ondersteunen dat bij patiënten met terugkerende diep-veneuze trombose onder behandeling, de eerste stap is het identificeren van ongeschikte antistollingstherapie (d.w.z. onjuiste dosering, slechte therapietrouw of geneesmiddeleninteracties die het antistollingseffect kunnen verminderen). Zodra een van deze factoren uitgesloten is, moet het onderzoek zich richten op ziekten of aandoeningen met een verhoogde neiging tot bloedstolling, waarvan kanker de meest voorkomende is. De aanbevelingen over het voortgezet gebruik van hetzelfde antistollingsmiddel hebben een laag niveau van kwaliteit van bewijs, waardoor ze ook maar zwakke aanbevelingen zijn(38–40).

Wij vonden geen recentere systematische reviews die deze aanbeveling ontkrachten, noch bevestigen.

In de RIZIV consensus uit 2017 staat dat "in geval van een therapeutisch falen, moet men de therapietrouw van de patiënt nagaan, alvorens de behandeling te wijzigen of te verhogen. Het is belangrijk om ook na te kijken of er geen sprake is van interacties met andere geneesmiddelen en/of voedingsmiddelen (Expert opinion, sterke aanbeveling)". Volgens deze consensus is de therapietrouw bij orale anticoagulantia ondermaats, met potentieel grote risico's op bloedingen en trombo-embolische events. Gezien DOAC's een kort halfleven hebben, benadrukt de jury dat het overslaan van slechts één dosis het trombo-embolisch risico zou kunnen verhogen. DOAC's zouden wel geen interferentie hebben met voedingsmiddelen in tegenstelling tot VKA's. Ze vertonen ook minder interacties met geneesmiddelen, uitgezonderd met hiv-behandelingen, antimycotica en immunosuppressiva. Voor meer informatie over mogelijke geneesmiddelinteracties verwijzen ze naar de bijsluiters van de DOAC's (7).

<u>Advies omtrent aanpassing aanbeveling</u>

De informatie uit de RIZIV consensus uit 2017 lijkt ons een interessante toevoeging aan de aanbeveling.

Ons voorstel voor een nieuwe aanbeveling:

- **Voor patiënten met terugkerende diep-veneuze trombose die zich voordeed terwijl ze de behandeling volgden, moet men eerst de therapietrouw van de patiënt nagaan, alvorens de behandeling te wijzigen of te stoppen. Daarbij is het ook belangrijk na te gaan of er sprake is van interacties met andere geneesmiddelen en/of voedingsmiddelen. (Expert opinion, sterke aanbeveling)**

- **Indien er geen interacties of problemen met therapietrouw zijn, moet er worden overwogen om over te schakelen op een ander type antistolling, om de dosis laagmoleculaire heparine of een direct oraal antistollingsmiddel te verhogen tot de therapeutische dosis of om over te schakelen op vitamine K-antagonisten met een hogere streefwaarde voor de internationale genormaliseerde ratio. (Class IIa, Level C)**

Klinische vraag 3: Hoe een behandeling met DOAC's opstarten bij veneuze trombo-embolie (in de acute fase en secundaire preventie)?

Aanbeveling 6: Bij tijdelijk gebruik van therapeutische antistolling bij verdenking op proximale DVT of PE:

- **Voer een basis bloedonderzoek uit, inclusief volledig bloedbeeld, nier- en leverfunctie, protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)**
- **Wacht niet op de resultaten van de bloedtest voor het starten van de antistollingsbehandeling**
- **Bekijk, en handel zo nodig naar, de resultaten van de bloedtest binnen de 24 uur na het starten van de behandeling**

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.3.4 uit de NICE guideline “Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing”(5).

Deze aanbeveling lijkt niet rechtstreeks op evidentie gebaseerd te zijn, maar is eerder een aanvulling van het comité van NICE. Dit comité merkte op dat bepaalde groepen patiënten, zoals patiënten met nierinsufficiëntie, andere behandelingen en/of aanvullende onderzoeken nodig kunnen hebben. Om deze patiënten te kunnen identificeren raden ze daarom basis bloedtesten aan. De resultaten van deze bloedtesten moeten binnen de 24 uur bekeken worden. Dit laat toe om eventuele veranderingen aan de behandeling, zoals het halveren van de dosis bij nierinsufficiëntie, tijdig te kunnen doorvoeren(18).

Wij vonden geen recentere systematische reviews die deze aanbeveling ontkrachten, noch bevestigen.

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Aanbeveling 7: Houd bij het aanbieden van een antistollingsbehandeling rekening met comorbiditeiten, contra-indicaties en de voorkeuren van de persoon.

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.3.7 uit de NICE guideline “Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing”(5).

Deze aanbeveling lijkt niet op evidentie te zijn gebaseerd, maar is eerder een aanvulling van het NICE-comité. Het comité denkt bij comorbiditeiten vooral aan patiënten met VTE en obesitas (>120 kg) of chronische nierziekte. Deze comorbiditeiten kunnen de behandelkeuze beïnvloeden, enerzijds door een gebrek aan informatie over geschikte doseringen bij obesitas, anderzijds door fysieke beperkingen die samenhangen met nierziekten. Bij contra-indicaties denken ze vooral aan eventuele medicatie-interacties, dewelke specifiëren ze niet (18).
Bij het rekening houden met de voorkeuren van patiënten voor het kiezen van een behandeling spelen verschillende factoren een rol, zoals de toedieningswijze, de frequentie van toediening en dosering, de noodzaak van monitoring, de keuze tussen dierlijke of synthetische behandelingen en eerdere ervaringen met bepaalde medicatie. NICE hecht veel belang aan de betrokkenheid van patiënten bij beslissingen en het bevorderen van therapietrouw. Hierbij refereren ze steeds naar hun eigen richtlijn: *NICE guideline on medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence*(41).

Wij vonden geen recentere systematische reviews die deze aanbeveling ontkrachten, noch bevestigen.

In de RIZIV consensus van 2017 staat ook dat wanneer de patiënt betrokken wordt bij de keuze van de behandeling (shared-decision), dit kan leiden tot een betere therapietrouw. Hiermee wordt bedoeld dat de arts de voor- en nadelen van een behandeling goed moet uitleggen aan de patiënt en zijn omgeving. De voorschrijver moet ook zijn keuze (VKA of DOAC) toelichten aan de patiënt, met alle praktische implicaties die er zijn en de mogelijke alternatieven. Daarna kan de patiënt mee beslissen om een therapie wel of niet op te starten. (Expert opinion, sterke aanbeveling)(7).

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Aanbeveling 8: Biedt ofwel apixaban ofwel rivaroxaban aan aan mensen met bevestigde proximale DVT of LE. Indien noch apixaban noch rivaroxaban geschikt is, bied aan *(strong recommendation)***:**

- **LMWH gedurende ten minste 5 dagen gevolgd door dabigatran of edoxaban of**
- **LMWH gelijktijdig met een vitamine K-antagonist (VKA) gedurende ten minste 5 dagen, of totdat de INR bij 2 opeenvolgende metingen ten minste 2.0 is, gevolgd door een VKA alleen.**

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.3.8 uit de NICE guideline “Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing”(5).

De commissie van NICE heeft zich voor de aanbevelingen rond apixaban vooral gebaseerd op twee grote onderzoeken, namelijk: AMPLIFY en AMPLIFY-EXT(36,42). Uit deze onderzoeken kwam inderdaad naar voren dat apixaban non-inferieur is aan conventionele therapie (enoxaparine of warfarine) en een significant lager risico op bloedingen heeft. Voor de aanbeveling over rivaroxaban wordt voornamelijk verwezen naar de EINSTEIN-DVT en EINSTEIN-PE trial(43,44). De resultaten van deze onderzoeken tonen aan dat rivaroxaban non-inferieur is aan de standaardtherapie (in deze studie enoxaparine, warfarine of

acenocoumarol) voor de behandeling van DVT en LE. Voor de evidentie rond dabigatran baseerde de commissie zich op 4 grote studies:

- RE-COVER en RE-COVER II: deze gerandomiseerde, dubbelblinde studies vergeleken dabigatran 150 mg tweemaal daags met warfarine bij patiënten met acute VTE. De resultaten toonden aan dat dabigatran niet inferieur was aan warfarine in het voorkomen van recidiverende VTE, met vergelijkbare bloedingsrisico's tussen beide groepen(45,46).
- RE-MEDY: deze studie evalueerde de langdurige behandeling van VTE en vergeleek dabigatran met warfarine bij patiënten die al 3 tot 12 maanden anticoagulantia hadden gebruikt. Dabigatran bleek niet inferieur aan warfarine in het voorkomen van recidiverende VTE(47).
- RE-SONATE: deze studie onderzocht de effectiviteit van dabigatran versus placebo bij patiënten die ten minste 3 maanden anticoagulantia hadden gebruikt en bij wie verdere behandeling werd overwogen. Dabigatran verminderde significant het risico op recidiverende VTE in vergelijking met placebo(47).

Tabellen met de andere evidentie waarop NICE zich gebaseerd heeft voor het vormen van deze aanbevelingen zijn te vinden in het addendum rond de ‘evidence review’(18).
Omdat er meerdere behandelingsopties beschikbaar zijn voor zowel de initiële behandeling (tussen 3 en 12 maanden) als de langdurige therapie (langer dan 12 maanden) van VTE en er geen klinische onderzoeken waren die DOAC's direct met elkaar vergeleken, maakte NICE gebruik van Netwerk Meta-Analyses (NMA's) om de meest effectieve behandelingen voor beide fasen te bepalen. Ook deze informatie is terug te vinden in het document.

Wij vonden twee recentere systematische reviews die deze aanbeveling ondersteunen.

Zo bevestigt een systematische review van 2022 dat apixaban in verband gebracht werd met een significant lager risico op ernstige bloedingen dan warfarine en een lager risico op overlijden door alle oorzaken dan placebo/observatie (20).

Een andere systematische review, ook uit 2022, bevestigt dat apixaban minder risico op bloedingen met zich meebrengt in vergelijking met andere DOAC's(27).

In de RIZIV consensus van 2017 raadt men ook aan met een DOAC te starten, gezien de non-inferioriteit op het vlak van werkzaamheid, het (beperkte) voordeel op het vlak van bloedingen en het gebruikscomfort voor de patiënt. Deze keuze moet evenwel worden bekeken in een context van veilig gebruik van de middelen, gezien de veel hogere prijs van DOAC’s voor de patiënt en de gezondheidszorg. (GRADE B, zwakke aanbeveling). Het alternatief bestaat volgens hen ook uit antistolling met LMWH/UFH (unfractionated heparin) en VKA met stopzetting van de LMWH/UFH wanneer de INR zich tussen 2 en 3 bevindt. In geval van ernstige longembolie, aangezien de werkzaamheid van de antistolling met DOAC’s in de eerste dagen van de behandeling op weinig bewijzen berust, adviseert de jury van deze consensus echter te beginnen met een behandeling met een LMWH/UFH. (Expert opinion, zwakke aanbeveling) (7).

<u>Advies omtrent aanpassing aanbeveling</u>

Aangezien de RIZIV consus reeds uit 2017 dateert en we recentere systematic reviews vonden, die wel het gebruik van DOAC’s ondersteunen, vinden we een aanpassing van de aanbeveling niet nodig.

Aanbeveling 9: Bied mensen met bevestigde proximale DVT of LE en nierinsufficiëntie (geschatte creatinineklaring tussen 15 ml/min en 50 ml/min) één van de volgende aan *(strong recommendation)***:**

- **apixaban**
- **rivaroxaban**
- **LMWH gedurende ten minste 5 dagen, gevolgd door:**
    - **edoxaban of**
    - **dabigatran als de geschatte creatinineklaring 30 ml/min of meer is**
- **LMWH of UFH, gelijktijdig met een VKA gedurende ten minste 5 dagen of totdat de INR ten minste 2,0 is bij 2 opeenvolgende metingen, gevolgd door een VKA alleen.**

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.3.13 uit de NICE guideline “Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing”(5).

Een recentere systematische review uit 2022 bevestigt dat voor de behandeling van acute veneuze trombo-embolie (VTE) DOAC's vergelijkbaar zijn met warfarine in het verminderen van terugkerende VTE en VTE-gerelateerde sterfte en dat ze significant superieur zijn aan warfarine in het verminderen van het risico op bloedingen. Er werden geen significante verschillen gevonden qua werkzaamheid en veiligheid van DOAC’s bij verschillende creatinineklaringen (30-50, 50-80 en meer dan 80 ml/min)(27).

In de RIZIV consensus van 2017 wordt nog aangehaald dat volgens de bijsluiter van apixaban, edoxaban en rivaroxaban zo mogen worden gebruikt tot een creatinineklaring van 15 mL/minuut, mits de lagere dosis wordt gebruikt bij deze patiënten, maar dit is gebaseerd op farmacokinetische/farmacodynamische modellering en niet op studies met klinische uitkomsten. Het gebruik van dabigatran, dat voor 80% afhankelijk is van de nieren voor zijn klaring, wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring onder 30 mL/minuut, hoewel het FDA een dosis van 75 mg tweemaal per dag voor deze patiënten heeft goedgekeurd(7).

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Aanbeveling 10: Bied mensen met bevestigde proximale DVT of LE en vastgesteld nierfalen (geschatte creatinineklaring minder dan 15 ml/min) één van de volgende opties aan (geschatte creatinineklaring minder dan 15 ml/min) *(strong recommendation)***:**

- **LMWH**
- **UFH**

- **LMWH of UFH gelijktijdig met een VKA gedurende ten minste 5 dagen of tot de INR ten minste ten minste 2,0 is bij 2 opeenvolgende metingen, gevolgd door een VKA alleen.**

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.3.14 uit de NICE guideline "Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing"(5).

Wij vonden geen recentere systematische reviews die deze aanbeveling ontkrachten, noch bevestigen.

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Aanbeveling 11: Overweeg een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) voor mensen met actieve kanker en bevestigde proximale DVT of LE *(weak recommendation, very low quality of evidence)***.**

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.3.17 uit de NICE guideline "Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing"(5).

Wij vonden geen recentere systematische reviews die deze aanbeveling ontkrachten, noch bevestigen.

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Aanbeveling 12: Als de antistollingsbehandeling mislukt: controleer of de antistollingsbehandeling werd gevolgd; pak andere oorzaken van hypercoagulabiliteit aan; verhoog de dosis van het antistollingsmiddel of stap over op een antistollingsmiddel met een ander werkingsmechanisme.

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.3.21 uit de NICE guideline "Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing"(5).

Wij vonden geen recentere systematische reviews die deze aanbeveling ontkrachten, noch bevestigen.

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Aanbeveling 14: Voor mensen zonder nierinsufficiëntie, actieve kanker, vastgesteld drievoudig positief antifosfolipidensyndroom of extreem lichaamsgewicht (minder minder dan 50 kg of meer dan 120 kg) *(moderate recommendation)***:**

- **Bied aan om de behandeling verder te zetten met het huidige antistollingsmiddel als dit goed wordt verdragen of**
- **Als de huidige behandeling niet goed wordt verdragen, of als de klinische situatie of de voorkeuren van de persoon zijn veranderd, overweeg dan om over te schakelen op apixaban (als de huidige behandeling een ander direct werkend antistollingsmiddel is dan apixaban).**

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.4.8 uit de NICE guideline "Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing"(5).

Wij vonden geen recentere systematische reviews die deze aanbeveling ontkrachten, noch bevestigen.

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Aanbeveling 15: Voor mensen met nierinsufficiëntie, actieve kanker, vastgesteld drievoudig positief antifosfolipidensyndroom of extreem lichaamsgewicht (minder dan 50 kg of meer dan 120 kg), overweeg voortzetting van de huidige behandeling als deze goed wordt verdragen *(moderate recommendation)***.**

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.4.9 uit de NICE guideline "Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing"(5).

Een systematische review uit 2019 over het gebruik van DOAC's bij patiënten met kanker ondersteunt deze aanbeveling. Bevindingen in deze review toonden aan dat anticoagulatietherapie met DOAC's mogelijk effectiever is dan traditionele anticoagulantia om recidiverende VTE te voorkomen bij patiënten met 'CAT' (kanker geassocieerde trombose), terwijl de veiligheid van DOAC's mogelijk gelijk is aan die van traditionele anticoagulantia (21).

Een systematische review uit 2023 over het gebruik van factor Xa inhibitoren bij patiënten met morbide obesitas ondersteunt deze aanbeveling. De studie toonde aan dat xabans niet alleen een non-inferieure werkzaamheid vertonen voor de behandeling van VTE bij morbide obesitas, maar ook een lagere kans op grote bloedingen hebben in vergelijking met VKA's (26).

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Klinische vraag 4: Monitoring van de behandeling met DOAC's bij veneuze trombo-embolie (acute fase en secundaire preventie).

Aanbeveling 16: Evalueer de algemene gezondheid, het risico op herhaling van VTE, het bloedingsrisico en de voorkeuren voor behandeling ten minste eenmaal per jaar voor mensen die langdurig anticoagulantia of aspirine nemen.

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.4.12 uit de NICE guideline "Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing"(5).

Wij vonden een systematische review uit 2017 die onderzocht of er laboratoriumtesten zijn waarmee de activiteit van DOAC's gemonitord kan worden in bloed, vergelijkbaar met de INR bij VKA's. Er is echter geen test beschikbaar die zowel nauwkeurigheid als precisie biedt voor het meten van een DOAC op grote schaal. Deze systematische review was zelf ook maar van acceptabele kwaliteit volgens SIGN, waardoor we deze bevindingen niet wensen toe te voegen aan de huidige aanbeveling (29).

In de RIZIV consensus van 2017 staat wel dat patiënten onder DOAC, ondanks de afwezigheid van een geclaimde monitoring, regelmatig en nauwgezet moeten worden opgevolgd, in het bijzonder met betrekking tot de nierfunctie en de therapietrouw. Gezien de korte werkingsduur van DOAC's is een strikte naleving van de voorschriften nog belangrijker dan bij VKA's. Voor de therapietrouw is het eveneens belangrijk dat de patiënt betrokken wordt bij de keuze van de behandeling (shared-decision). Ook vinden ze dat de voor- en nadelen in elk contact moeten worden besproken en dat er herbekeken moet worden of de "netbenefit" nog opgaat. Afhankelijk hiervan kan telkens overwogen worden om de therapie verder te zetten, te onderbreken of te stoppen. (Expert opinion, sterke aanbeveling)(7).

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Aanbeveling 17: Overweeg het gebruik van de HAS-BLED score voor het risico op ernstige bloedingen om het risico op een grote bloeding te beoordelen bij mensen die antistollingsbehandeling krijgen voor niet-uitgelokte proximale DVT of PE. Bespreek het stoppen van antistolling als de HAS-BLED-score 4 of hoger is en niet kan worden gewijzigd. *(moderate recommendation)*

Onderbouwing

Deze aanbeveling is een vertaling van aanbeveling 1.4.6 uit de NICE guideline "Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing"(5).

Voor het formuleren van deze aanbeveling heeft NICE zich gebaseerd op zes studies over de HAS-BLED-score, waaronder één grote studie met gegevens van meer dan 100.000 deelnemers(48). De kwaliteit van bewijs varieerde van zeer laag tot matig. De commissie erkende dat de HAS-BLED-score klinisch nuttig kan zijn onder bepaalde voorwaarden. Zo heeft de score een goede classificatienauwkeurigheid op middellange termijn (tot 6 maanden behandeling), maar een slechte classificatienauwkeurigheid tijdens een ziekenhuisopname en bij personen ouder dan 80 jaar (49).

Wij vonden geen recentere systematische reviews die deze aanbeveling ontkrachten, noch bevestigen.

Advies omtrent aanpassing aanbeveling

Deze aanbeveling lijkt ons nog steeds nuttig en een aanpassing is voorlopig niet nodig.

Fase 3 Implementatiefase/peer review

Om te evalueren of de voorgestelde aanbevelingen bruikbaar en toepasbaar zijn voor Belgische huisartsen en andere zorgverleners, werden deze voorgelegd in de seminariegroep van Carmary Camacaro met elf HAIO's en één STACO en de huisartsenpraktijk van Dorien Leys met vijf huisartsen, twee haio's en 2 praktijkverpleegkundigen (zie bijlage 1).

Om de tijdsinvestering haalbaar te houden, kozen we ervoor om slechts 6 van de 17 aanbevelingen in de peer review op te nemen:

Aanbeveling 1. Voor patiënten met niet-uitgelokte proximale diepe veneuze trombose wordt behandeling met een direct oraal anticoagulans aanbevolen boven behandeling met laagmoleculaire heparine gevolgd door een vitamine K-antagonist voor de initiële behandelingsfase.

Aanbeveling 6. Bij tijdelijk gebruik van therapeutische antistolling bij verdenking op proximale DVT of LE:

- Voer een basis bloedonderzoek uit, inclusief volledig bloedbeeld, nier- en leverfunctie, protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)
- Wacht niet op de resultaten van de bloedtest voor het starten van de antistollingsbehandeling
- Bekijk, en handel zo nodig naar de resultaten van de bloedtest binnen de 24 uur na het starten van de behandeling.

Aanbeveling 7. Houd bij het aanbieden van een antistollingsbehandeling rekening met comorbiditeiten, contra-indicaties en de voorkeuren van de persoon.

Aanbeveling 8. Bied ofwel apixaban ofwel rivaroxaban aan aan mensen met bevestigde proximale DVT of LE. Indien noch apixaban noch rivaroxaban geschikt zijn, bied aan *(strong recommendation)*:

- LMWH gedurende ten minste 5 dagen gevolgd door dabigatran of edoxaban of
- LMWH gelijktijdig met een vitamine K-antagonist (VKA) gedurende ten minste 5 dagen, of totdat de INR bij 2 opeenvolgende metingen ten minste 2.0 is, gevolgd door een VKA alleen.

Aanbeveling 11. Overweeg een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) voor mensen met actieve kanker en bevestigde proximale DVT of LE.

Aanbeveling 16. Evalueer de algemene gezondheid, het risico op herhaling van VTE, het bloedingsrisico en de voorkeuren voor behandeling ten minste eenmaal per jaar voor mensen die langdurig anticoagulantia of aspirine nemen.

Carmary en ik bepaalden onafhankelijk van elkaar welke aanbevelingen relevant leken voor beoordeling, waarna we via consensus tot deze selectie kwamen. De gekozen aanbevelingen vormen een aanvulling op de huidige praktijk, zoals de voorkeur voor DOAC's boven LMWH. Daarnaast ging het soms om aanbevelingen die niet gebaseerd waren op eenduidige evidentie, maar eerder tot stand kwamen op basis van consensus. Verder boden deze aanbevelingen een antwoord op onze vier klinische vragen en waren ze concreet toepasbaar binnen de eerste lijn. Door deze gerichte selectie konden we ons concentreren op de meest relevante en bruikbare aanbevelingen binnen onze context.

Het doel van de masterproef en de peer review werd eerst mondeling toegelicht in beide groepen, er werd ook nagevraagd wat er verwacht wordt in een richtlijn over het gebruik van DOAC's. Vervolgens werd er een link naar een online enquêtesysteem gedeeld, in dit geval Google Forms. Hier moest iedere zorgverlener individueel op vragen omtrent de aanbevelingen antwoorden. Deze vragen werden gebaseerd op de zeven criteria van Evidence to Decision: balans voor- en nadelen, waarden en voorkeuren van de patiënt en zorgverlener, middelen, billijkheid, aanvaardbaarheid, haalbaarheid. Voor elk van deze criteria werd een stelling geformuleerd, waarop de zorgverlener moest antwoorden op een 7-punts Likertschaal (variërend van helemaal niet akkoord tot helemaal akkoord). Aan het einde van elk item werd ook een open tekstvak voor extra opmerkingen voorzien.

Het doel van de peer review was om mogelijke problemen en valkuilen bij de toepassing van de aanbevelingen binnen de Belgische context te identificeren, alsook om de sterkte (of zwakte) van de aanbeveling aan te duiden. Er werd mondelinge toestemming gevraagd aan de deelnemers en de resultaten werden anoniem verwerkt om eventuele bias te voorkomen.

In totaal werd onze Google Form naar 21 zorgverleners verstuurd en 12 keer ingevuld. De resultaten hiervan werden handmatig verwerkt (zie ook bijlage 2). Gezien deze enigszins geringe respons werd er ook in de seminariegroep en huisartsenpraktijk nog naar mondelinge feedback gevraagd. Daarnaast werden alle opmerkingen van de deelnemers in overweging genomen, aangezien deze een waardevolle bijdrage leveren aan het proces van evaluatie en aanpassing van de richtlijn.

Over het algemeen was de respons van de deelnemers positief en werd er consensus bereikt over de toepasbaarheid, haalbaarheid en alle andere aspecten van de meeste aanbevelingen. Met betrekking tot enkele aanbevelingen maakten de deelnemers belangrijke opmerkingen die in overwegin g moeten worden genomen bij de implementatie in de Belgische context. Hieronder worden deze opmerkingen besproken.

In aanbeveling 1 wordt aangeraden een DOAC te verkiezen boven een LMWH gevolgd door een VKA voor de initiële behandelingsfase. De deelnemers hadden bedenkingen bij de kosten en logistieke uitdagingen die hiermee gepaard gaan, aangezien de prijs van DOAC's hoger is in vergelijking met LMWH. Bovendien moeten bepaalde criteria worden vervuld om in aanmerking te komen voor terugbetaling van de behandeling, zoals de bevestiging van de diagnose DVT. Daarnaast bemerkten de deelnemers dat de voorkeur van zowel zorgverleners als patiënten uitgaat naar DOAC's, aangezien deze oraal worden toegediend en sommige patiënten angst hebben voor injecties.

In aanbeveling 6 wordt aanbevolen een basis bloedonderzoek uit te voeren voor het starten van de antistollingsbehandeling bij verdenking van proximale DVT of LE en zo nodig de therapie binnen de eerste 24 uur aan te passen. De deelnemers bemerkten dat het handig zou zijn indien de nierfunctie

reeds voor de start van de therapie bekend was (bv. via een standaard jaarlijkse bloedname), zodat meteen de correcte dosis gestart kan worden. Bij vermoeden van LE achten de deelnemers het passend om de patiënt door te verwijzen naar de tweedelijnszorg en dit niet zelf te behandelen.

In aanbeveling 8 wordt als optie aangeboden om een LMWH gelijktijdig met een VKA aan te bieden gedurende ten minste 5 dagen, of totdat de INR bij 2 opeenvolgende metingen ten minste 2.0 is, gevolgd door een VKA alleen. Hierbij werd opgemerkt dat idealiter een praktijkverpleegkundige zou worden ingeschakeld voor de controle van de INR. Dit is echter niet altijd haalbaar in de praktijk. Bij het gebruik van DOAC's is daarentegen geen regelmatige INR-monitoring nodig.

In aanbeveling 16 wordt aangeraden ten minste jaarlijks de algemene gezondheid, het risico op herhaling van VTE, het bloedingsrisico en de voorkeuren voor behandeling te evalueren. Hierbij werd opgemerkt dat deze aanbeveling zeker relevant en toepasbaar is in de huisartsenpraktijk. Het zou een interessant project zijn om deze patiënten uit te nodigen voor een jaarlijkse DOAC-consultatie, waarbij het bloedingsrisico, het risico op herhaling van DVT en de behandelvoorkeuren geëvalueerd kunnen worden.

De gedetailleerde resultaten van de peer review zijn bijgevoegd in bijlage 2.

Discussie

In deze manamathesis hebben we geholpen bij de voorbereiding van de aanpassing van de richtlijn over orale anticoagulantia van Domus Medica. De huidige richtlijn bevat enkel informatie over VKA's, over DOAC's, de nieuwe klasse van orale anticoagulantia, staat er nog niets. Het doel was om informatie over DOAC's toe te voegen en duidelijke aanbevelingen te formuleren voor gebruik in de dagelijkse praktijk.

DOAC's worden in de praktijk reeds veelvuldig gebruikt, bij verscheidene indicaties. Omdat dit te veel was om in één thesis uit te werken, hebben we ons moeten beperken tot enkel het gebruik van DOAC's bij veneuze trombo-embolie. We hebben ons gefocust op de plaats van DOAC's bij de acute behandeling en secundaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE). Daarnaast keken we naar hoe een behandeling met DOAC's moet worden opgestart (in de acute fase en secundaire preventie) en hoe we deze, eens opgestart, kunnen monitoren.

In de eerste fase van deze masterthesis hebben we vier klinische vragen opgesteld:

- Klinische vraag 1: Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de (acute) behandeling van veneuze trombo-embolie?
- Klinische vraag 2: Wat is de plaats van de verschillende DOAC's bij de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie?
- Klinische vraag 3: Hoe een behandeling met DOAC's opstarten bij veneuze trombo-embolie (in de acute fase en secundaire preventie)?
- Klinische vraag 4: Monitoring van de behandeling met DOAC's bij veneuze trombo-embolie (acute fase en secundaire preventie).

Om deze klinische vragen te beantwoorden, voerden we een uitgebreide literatuurstudie uit, gebruikmakend van verschillende databases. Er werden vijf richtlijnen weerhouden, die vervolgens individueel beoordeeld werden via het AGREE II – instrument. Na deze beoordeling werden de

richtlijnen van NICE en ESVS weerhouden als basis voor het formuleren van nieuwe aanbevelingen geschikt voor de Belgische zorgcontext. De aanbevelingen geformuleerd in deze twee richtlijnen werden gewaardeerd op samenhang, of de aanbevelingen echt gebaseerd werden op de geciteerde evidentie. En vervolgens op courantheid, of er nog recente en relevante evidentie was die deze aanbevelingen konden bekrachtigen of ontkrachten.

Tijdens een volgende fase keken we of op basis van alle voorgaande stappen de aanbevelingen, zoals ze geformuleerd werden in de twee richtlijnen, nog steeds nuttig waren en of er een aanpassing nodig was. Indien er een aanpassing nodig was, deden we een voorstel tot een nieuwe formulering van de aanbeveling.

Tijdens de derde fase hebben we de voorgestelde aanbevelingen geëvalueerd op bruikbaarheid en toepasbaarheid voor Belgische huisartsen en andere zorgverleners. Hiervoor hebben we de aanbevelingen voorgelegd in de seminariegroep van Carmary Camacaro met elf HAIO's en één STACO en een huisartsenpraktijk met vijf huisartsen, twee haio's en 2 praktijkverpleegkundigen. Over het algemeen was de respons van de deelnemers positief en werd er een consensus bereikt over de toepasbaarheid en haalbaarheid van de meeste aanbevelingen.

Voor aanbeveling 1, waarin de voorkeur wordt gegeven aan een DOAC boven een LMWH gevolgd door een VKA, wezen deelnemers op de hogere kostprijs en de voorwaarden voor terugbetaling, zoals de bevestiging van een DVT-diagnose. Tegelijk gaven ze aan dat DOAC's vaak de voorkeur krijgen van zowel zorgverleners als patiënten vanwege de gemakkelijke orale toediening.

Bij aanbeveling 6 werd het belang benadrukt van een vooraf gekende nierfunctie, bijvoorbeeld via een jaarlijkse bloedafname, zodat meteen met de juiste dosering gestart kan worden. Ook gaven deelnemers aan dat bij vermoeden van een longembolie verwijzing naar de tweede lijn aangewezen is.

Met betrekking tot aanbeveling 8 werd opgemerkt dat bij gelijktijdig gebruik van LMWH en vitamine K-antagonisten een INR-controle vereist is, waarvoor idealiter een praktijkverpleegkundige zou worden ingeschakeld. Dit is echter niet altijd haalbaar in de praktijk. Bij het gebruik van DOAC's is daarentegen geen regelmatige INR-monitoring nodig.

Ten slotte werd bij aanbeveling 16 opgemerkt dat deze zeker relevant en toepasbaar is in de huisartsenpraktijk. Het zou een interessant project zijn om deze patiënten uit te nodigen voor een jaarlijkse DOAC-consultatie, waarbij het bloedingsrisico, het risico op herhaling van DVT en de behandelvoorkeuren geëvalueerd kunnen worden.

Conclusie

Deze masterproef heeft bijgedragen aan de voorbereiding van de aanpassing van de Domus Medica richtlijn over orale anticoagulantia, met specifieke aandacht voor de integratie van directe orale anticoagulantia (DOAC's). De bestaande richtlijn, die enkel informatie bevat over vitamine K-antagonisten (VKA's), was aan herziening toe, gezien het toenemende gebruik van DOAC's in de klinische praktijk. Door middel van rigoureuze beoordeling van bestaande internationale richtlijnen en een systematische literatuurstudie werd een solide basis gelegd voor het formuleren van aanbevelingen die geschikt zijn voor de Belgische eerstelijnszorg. De NICE- en ESVS-richtlijnen bleken hierbij het meest

relevant en dienden als uitgangspunt voor de nieuwe aanbevelingen. Deze werden vervolgens geëvalueerd op hun toepasbaarheid en haalbaarheid binnen de Belgische context. De deelnemers waren overwegend positief en zagen de meeste aanbevelingen als haalbaar en toepasbaar. Enkele bezorgdheden werden geuit, onder meer over de kost en terugbetaling van DOAC's, het belang van gekende nierfunctie vóór opstart, de praktische haalbaarheid van INR-controle, en de relevantie van een jaarlijkse evaluatie bij langdurige behandeling. Hoewel deze masterproef waardevolle inzichten van de zorgverleners heeft opgeleverd, blijft verder onderzoek noodzakelijk om de aanbevelingen verder te verfijnen en om de implementatie ervan in de praktijk te optimaliseren. De aanpassing van de richtlijn is een eerste stap naar een meer evidence-based en up-to-date benadering van anticoagulatietherapie in de Belgische huisartsgeneeskunde.

Referenties

1. Michels J, Demulder A, DIRvEN K, Goossens M, Janssen A, Jochmans K, e.a. Orale anticoagulatietherapie door de huisarts - Gevalideerd door CEBAM in november 2009.

2. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. CHEST. 1 november 2010;138(5):1093-100.

3. HAS-BLED bleeding risk score - UpToDate [Internet]. [geciteerd 5 april 2025]. Beschikbaar op: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME/75259

4. Goossens M. Leidraad richtlijnontwikkeling.

5. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE Guidel. (NG158).

6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, e.a. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 21 januari 2020;41(4):543-603.

7. J. De Cock, RIZIV. Consensusvergadering Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia (directe (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA)) in voorkamerfibrillatie (tromboembolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie). 30 november 2017; Beschikbaar op: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20171130.pdf

8. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, e.a. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv. 27 november 2018;2(22):3257-91.

9. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, e.a. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. EP Eur. 1 oktober 2021;23(10):1612-76.

10. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, e.a. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1 januari 2021;61(1):9-82.

11. BCFI [Internet]. 2017 [geciteerd 5 april 2025]. Folia Vergelijkingen tussen vitamine K-antagonisten en DOAC's en tussen DOAC's onderling. Beschikbaar op: https://www.bcfi.be/nl/folias/3234

12. BCFI [Internet]. 2020 [geciteerd 5 april 2025]. Folia | Directe orale anticoagulantia (DOAC's): let op met de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie. Beschikbaar op: https://www.bcfi.be/nl/articles/2810?folia=2808

13. AGREE_II_Dutch INSTRUMENT VOOR BEOORDELING VAN RICHTLIJNEN [Internet]. [geciteerd 5 april 2025]. Beschikbaar op: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Dutch.pdf

14. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, Basantes GL, Casais P, Colorio CC, e.a. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America. Blood Adv. 10 augustus 2021;5(15):3032-46.

15. Health M of. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) - Province of British Columbia [Internet]. Province of British Columbia; 2024 [geciteerd 8 april 2025]. Beschikbaar op: https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/doac#Key%20

16. Tantawy M, Marwan M, Hussien S, Tamara A, Mosaad S. The scale of scientific evidence behind the current ESC clinical guidelines. IJC Heart Vasc. 1 april 2023;45:101175.

17. Interpreting the evidence and writing the guideline | Developing NICE guidelines: the manual | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2014 [geciteerd 5 april 2025]. Beschikbaar op: https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/interpreting-the-evidence-and-writing-the-guideline

18. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain), redacteur. [D] Evidence reviews for pharmacological treatment in people with suspected or confirmed deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism for NICE guideline NG158. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020. 1 p. (NICE guideline).

19. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, e.a. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Blood. 17 september 2020;136(12):1433-41.

20. Li D, Liu ,Yi, Song ,Yao, and Wen A. Antithrombotic therapy for secondary prevention of unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Med. 31 december 2022;54(1):253-61.

21. Wang Y, Lv H, Li D, Chen C, Gu G, Sun Y, e.a. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Secondary Prevention of Cancer-Associated Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies. Front Pharmacol. 2019;10:773.

22. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg. november 2014;48(5):565-75.

23. Wang[a] X, Ma[a] Y, Hui X, Li M, Li J, Tian J, e.a. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis - Wang, X - 2023 | Cochrane Library. [geciteerd 5 april 2025]; Beschikbaar op: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010956.pub3/full

24. Li M, Li J, Wang X, Hui X, Wang Q, Xie S, e.a. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism - Li, M - 2023 | Cochrane Library. [geciteerd 5 april 2025]; Beschikbaar op: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010957.pub3/full

25. Li G, Zeng J, Zhang J, Thabane L. Comparative Effects Between Direct Oral Anticoagulants for Acute Venous Thromboembolism: Indirect Comparison From Randomized Controlled Trials. Front Med. 19 juni 2020;7:280.

26. Park DY, An S, Arif AW, Sana MK, Vij A. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonist in morbidly obese patients with venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 22 februari 2023;23:100.

27. Su X, Yan B, Wang L, Cheng H, Chen Y. Comparative efficacy and safety of oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in the patients with different renal functions: a systematic review, pairwise and network meta-analysis. BMJ Open. 21 februari 2022;12(2):e048619.

28. Zhao Y, Zhu ,Liyao, Yang ,Yang, Gao ,Han, and Zhang R. Safety of direct oral anticoagulants in patients with liver disease: a systematic review and meta-analysis. Acta Clin Belg. 4 mei 2023;78(3):234-44.

29. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. Chest. januari 2017;151(1):127-38.

30. consensusvergaderingen-methodologie.pdf [Internet]. [geciteerd 5 april 2025]. Beschikbaar op: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf

31. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg. november 2014;48(5):565-75.

32. Kirkilesis GI, Kakkos SK, Tsolakis IA. Editor's Choice - A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Anticoagulation in the Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg. mei 2019;57(5):685-701.

33. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, van Es N, Beyer-Westendorf J, Carrier M, e.a. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. Thromb Haemost. augustus 2018;118(8):1439-49.

34. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, e.a. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost JTH. februari 2020;18(2):411-21.

35. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, e.a. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 30 maart 2017;376(13):1211-22.

36. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, e.a. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 21 februari 2013;368(8):699-708.

37. Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. Lancet Haematol. 1 januari 2019;6(1):e20-8.

38. Kyrle PA. How I treat recurrent deep-vein thrombosis. Blood. 11 februari 2016;127(6):696-702.

39. Schulman S. How I treat recurrent venous thromboembolism in patients receiving anticoagulant therapy. Blood. 22 juni 2017;129(25):3285-93.

40. Piran S, Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A review. Thromb Res. 1 april 2018;164:S172-7.

41. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence.

42. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, e.a. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 29 augustus 2013;369(9):799-808.

43. null null. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 23 december 2010;363(26):2499-510.

44. null null. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 5 april 2012;366(14):1287-97.

45. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, e.a. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 10 december 2009;361(24):2342-52.

46. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, e.a. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). Blood. 18 november 2011;118(21):205.

47. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, e.a. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 21 februari 2013;368(8):709-18.

48. Brown JD, Goodin AJ, Lip GYH, Adams VR. Risk Stratification for Bleeding Complications in Patients With Venous Thromboembolism: Application of the HAS-BLED Bleeding Score During the First 6 Months of Anticoagulant Treatment. J Am Heart Assoc. 7 maart 2018;7(6):e007901.

49. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain), redacteur. [F] What factors determine the optimum duration of pharmacological treatment for DVT or PE in people with a VTE? London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020. 1 p. (NICE guideline).

Bijlagen

Bijlage 1

Draaiboek implementatiefase met consensusprocedure/peer review

Planning consensusprocedure

- In seminariegroep, in een huisartsenpraktijk.

Peer review in seminarie/praktijk groep

- Verschillende stappen:
  - Algemene introductie
    - Timing: 5-10 minuten
  - Presentatie van de aanbevelingen
    - Timing: 10-15 min
  - Invullen vragenlijst (cfr volgende pagina)
    - Timing: 15-20 min
    - Hoe helder zijn de aanbevelingen? Hoe toepasbaar zijn de aanbevelingen?
      - Volgens 7-punts Likertschaal (variërend van helemaal niet akkoord tot helemaal akkoord)

Response scale		
Unipolar	Bipolar	
1	−3	Strongly disagree/extremely unlikely
2	−2	Disagree/unlikely
3	−1	Slightly disagree/slightly unlikely
4	0	Either
5	1	Slightly agree/slightly likely
6	2	Agree/likely
7	3	Strongly agree/extremely likely

    - Voorstel tot interpreteren vd aanbevelingen: akkoord bereikt indien >70% van de respondenten score geeft van 5 of meer op 7.
  - Feedback + eventueel aanvullende commentaar op de aanbevelingen
    - Timing: 10-15 min
- Evaluatie van de criteria van Evidence to Decision met het oog op verdere uitwerking van de aanbevelingen. De criteria die geëvalueerd worden zijn: **balans voor- en nadelen, waarden en voorkeuren van de patiënt en zorgverlener, middelen, billijkheid, aanvaardbaarheid, haalbaarheid.**

Vragenlijst consensusprocedure

Aanbevelingen omtrent behandeling van een acute veneuze tromboembolie met DOAC's

Overgenomen ESVS aanbeveling:	Grade
• **Voor patiënten met niet-uitgelokte proximale diepe veneuze trombose wordt behandeling met een direct oraal anticoagulans aanbevolen boven behandeling met laagmoleculaire heparine gevolgd door een vitamine K-antagonist voor de initiële behandelingsfase.**	1A

Balans voor- en nadelen:

- *De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Waarden en voorkeuren:

- *In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de belanghebbenden.*

Nota: Waarden en voorkeuren in de context van een Evidence to Decision (EtD)-framework verwijzen naar de opvattingen, prioriteiten, en voorkeuren van de betrokken individuen of groepen die worden beïnvloed door een interventie of beslissing. Het draait om wat mensen belangrijk vinden in termen van de uitkomst, gevolgen, en implicaties van een besluit.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Middelen:

- *Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Billijkheid:

- *Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Aanvaardbaarheid:

- *Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.*

Nota: De aanvaardbaarheid verwijst hierbij naar hoe goed de aanbeveling aansluit bij de waarden, voorkeuren en belangen van de belanghebbenden. De aanvaardbaarheid van een aanbeveling hangt af van factoren zoals de verdeling en timing van nadelen, voordelen en kosten. Een aanbeveling kan voor sommige belanghebbenden meer aanvaardbaar zijn dan voor andere. Voorbeeld: als een ziekenhuis besluit om bepaalde taken van verpleegkundigen over te dragen aan assistenten, kan dit prettig zijn voor verpleegkundigen omdat hun taken worden verlicht, maar als assistenten hierdoor overbelast raken, vinden zij dit misschien minder aanvaardbaar.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Haalbaarheid:

- *Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Extra feedback/opmerkingen:

<u>Aanbevelingen omtrent opstart van behandeling van een acute veneuze tromboembolie met DOAC's (acute fase en secundaire preventie)</u>

Overgenomen ESVS aanbeveling:	**Grade**
Bij tijdelijk gebruik van therapeutische antistolling bij verdenking op proximale DVT of PE: • **Voer een basis bloedonderzoek uit, inclusief volledig bloedbeeld, nier- en leverfunctie, protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)** • **Wacht niet op de resultaten van de bloedtest voor het starten van de antistollingsbehandeling**	

- **Bekijk, en handel zo nodig naar, de resultaten van de bloedtest binnen de 24 uur na het starten van de behandeling**

Balans voor- en nadelen:

- *De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Waarden en voorkeuren:

- *In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de belanghebbenden.*

Nota: Waarden en voorkeuren in de context van een Evidence to Decision (EtD)-framework verwijzen naar de opvattingen, prioriteiten, en voorkeuren van de betrokken individuen of groepen die worden beïnvloed door een interventie of beslissing. Het draait om wat mensen belangrijk vinden in termen van de uitkomst, gevolgen, en implicaties van een besluit.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Middelen:

- *Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Billijkheid:

- *Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Aanvaardbaarheid:

- *Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.*

Nota: De aanvaardbaarheid verwijst hierbij naar hoe goed de aanbeveling aansluit bij de waarden, voorkeuren en belangen van de belanghebbenden. De aanvaardbaarheid van een aanbeveling hangt af

van factoren zoals de verdeling en timing van nadelen, voordelen en kosten. Een aanbeveling kan voor sommige belanghebbenden meer aanvaardbaar zijn dan voor andere. Voorbeeld: als een ziekenhuis besluit om bepaalde taken van verpleegkundigen over te dragen aan assistenten, kan dit prettig zijn voor verpleegkundigen omdat hun taken worden verlicht, maar als assistenten hierdoor overbelast raken, vinden zij dit misschien minder aanvaardbaar.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Haalbaarheid:

- *Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Extra feedback/opmerkingen:

Overgenomen ESVS aanbeveling:	**Grade**
Houd bij het aanbieden van een antistollingsbehandeling rekening met comorbiditeiten, contra-indicaties en de voorkeuren van de persoon.	?

Balans voor- en nadelen:

- *De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Waarden en voorkeuren:

- *In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de belanghebbenden.*

Nota: Waarden en voorkeuren in de context van een Evidence to Decision (EtD)-framework verwijzen naar de opvattingen, prioriteiten, en voorkeuren van de betrokken individuen of groepen die worden

beïnvloed door een interventie of beslissing. Het draait om wat mensen belangrijk vinden in termen van de uitkomst, gevolgen, en implicaties van een besluit.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Middelen:

- *Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Billijkheid:

- *Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Aanvaardbaarheid:

- *Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.*

Nota: De aanvaardbaarheid verwijst hierbij naar hoe goed de aanbeveling aansluit bij de waarden, voorkeuren en belangen van de belanghebbenden. De aanvaardbaarheid van een aanbeveling hangt af van factoren zoals de verdeling en timing van nadelen, voordelen en kosten. Een aanbeveling kan voor sommige belanghebbenden meer aanvaardbaar zijn dan voor andere. Voorbeeld: als een ziekenhuis besluit om bepaalde taken van verpleegkundigen over te dragen aan assistenten, kan dit prettig zijn voor verpleegkundigen omdat hun taken worden verlicht, maar als assistenten hierdoor overbelast raken, vinden zij dit misschien minder aanvaardbaar.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Haalbaarheid:

- *Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Extra feedback/opmerkingen:

Overgenomen NICE aanbeveling:	Grade
Bied ofwel apixaban ofwel rivaroxaban aan aan mensen met bevestigde proximale DVT of PE. Indien noch apixaban noch rivaroxaban geschikt is, biedt aan *(strong recommendation)***:** • **LMWH gedurende ten minste 5 dagen gevolgd door dabigatran of edoxaban of** • **LMWH gelijktijdig met een vitamine K-antagonist (VKA) gedurende ten minste 5 dagen, of totdat de INR bij 2 opeenvolgende metingen ten minste 2,0 is, gevolgd door een VKA alleen.**	

Balans voor- en nadelen:

- *De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Waarden en voorkeuren:

- *In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de belanghebbenden.*

Nota: Waarden en voorkeuren in de context van een Evidence to Decision (EtD)-framework verwijzen naar de opvattingen, prioriteiten, en voorkeuren van de betrokken individuen of groepen die worden beïnvloed door een interventie of beslissing. Het draait om wat mensen belangrijk vinden in termen van de uitkomst, gevolgen, en implicaties van een besluit.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Middelen:

- *Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Billijkheid:

- *Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Aanvaardbaarheid:

- *Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.*

Nota: De aanvaardbaarheid verwijst hierbij naar hoe goed de aanbeveling aansluit bij de waarden, voorkeuren en belangen van de belanghebbenden. De aanvaardbaarheid van een aanbeveling hangt af van factoren zoals de verdeling en timing van nadelen, voordelen en kosten. Een aanbeveling kan voor sommige belanghebbenden meer aanvaardbaar zijn dan voor andere. Voorbeeld: als een ziekenhuis besluit om bepaalde taken van verpleegkundigen over te dragen aan assistenten, kan dit prettig zijn voor verpleegkundigen omdat hun taken worden verlicht, maar als assistenten hierdoor overbelast raken, vinden zij dit misschien minder aanvaardbaar.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Haalbaarheid:

- *Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Extra feedback/opmerkingen:

Overgenomen NICE aanbeveling:	**Grade**
Overweeg een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) voor mensen met actieve kanker en bevestigde proximale DVT of PE *(weak recommendation, very low quality of evidence)***.**	?

Balans voor- en nadelen:

- *De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Waarden en voorkeuren:

- *In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de belanghebbenden.*

Nota: Waarden en voorkeuren in de context van een Evidence to Decision (EtD)-framework verwijzen naar de opvattingen, prioriteiten, en voorkeuren van de betrokken individuen of groepen die worden beïnvloed door een interventie of beslissing. Het draait om wat mensen belangrijk vinden in termen van de uitkomst, gevolgen, en implicaties van een besluit.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Middelen:

- *Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Billijkheid:

- *Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Aanvaardbaarheid:

- *Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.*

Nota: De aanvaardbaarheid verwijst hierbij naar hoe goed de aanbeveling aansluit bij de waarden, voorkeuren en belangen van de belanghebbenden. De aanvaardbaarheid van een aanbeveling hangt af van factoren zoals de verdeling en timing van nadelen, voordelen en kosten. Een aanbeveling kan voor sommige belanghebbenden meer aanvaardbaar zijn dan voor andere. Voorbeeld: als een ziekenhuis besluit om bepaalde taken van verpleegkundigen over te dragen aan assistenten, kan dit prettig zijn voor verpleegkundigen omdat hun taken worden verlicht, maar als assistenten hierdoor overbelast raken, vinden zij dit misschien minder aanvaardbaar.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Haalbaarheid:

- *Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Extra feedback/opmerkingen:

<u>Aanbevelingen omtrent monitoring van de behandeling met DOAC's bij veneuze tromboembolie (acute fase en secundaire preventie)</u>

Overgenomen NICE aanbeveling:	**Grade**
Evalueer de algemene gezondheid, het risico op herhaling van VTE, het bloedingsrisico en de voorkeuren voor behandeling ten minste eenmaal per jaar voor mensen die langdurig anticoagulantia of aspirine nemen. *(grade of recommendation ?, niveau van evidentie ?)*	

Balans voor- en nadelen:

- *De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Waarden en voorkeuren:

- *In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de belanghebbenden.*

Nota: Waarden en voorkeuren in de context van een Evidence to Decision (EtD)-framework verwijzen naar de opvattingen, prioriteiten, en voorkeuren van de betrokken individuen of groepen die worden beïnvloed door een interventie of beslissing. Het draait om wat mensen belangrijk vinden in termen van de uitkomst, gevolgen, en implicaties van een besluit.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Middelen:

- *Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Billijkheid:

- *Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Aanvaardbaarheid:

- *Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.*

Nota: De aanvaardbaarheid verwijst hierbij naar hoe goed de aanbeveling aansluit bij de waarden, voorkeuren en belangen van de belanghebbenden. De aanvaardbaarheid van een aanbeveling hangt af van factoren zoals de verdeling en timing van nadelen, voordelen en kosten. Een aanbeveling kan voor sommige belanghebbenden meer aanvaardbaar zijn dan voor andere. Voorbeeld: als een ziekenhuis besluit om bepaalde taken van verpleegkundigen over te dragen aan assistenten, kan dit prettig zijn voor verpleegkundigen omdat hun taken worden verlicht, maar als assistenten hierdoor overbelast raken, vinden zij dit misschien minder aanvaardbaar.

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Haalbaarheid:

- *Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.*

Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord

Extra feedback/opmerkingen:

Bijlage 2: Resultaten Peer Review

Aanbeveling 1:

Overgenomen ESVS aanbeveling:						
- Voor patiënten met niet-uitgelokte proximale diepe veneuze trombose wordt behandeling met een direct oraal anticoagulans aanbevolen boven behandeling met laagmoleculaire heparine gevolgd door een vitamine K-antagonist voor de initiële behandelingsfase.						
Balans voor- en nadelen: De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)	6 (50%)	4 (33,3%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de patiënten.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	3 (25%)	3 (25%)	3 (25%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de zorgverleners.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)	4 (33,3%)
Middelen: Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	0	3 (25%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)
Billijkheid: Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)
Aanvaardbaarheid: Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)	2 (16,7%)	3 (25%)	4 (33,3%)
Haalbaarheid: Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	0 (0%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	5 (41,7%)
Extra Feedback/opmerkingen						
- Kostprijs hoger ten opzichte van LMWH.						
- Terugbetalingscriteria voor de indicatie.						
- Nierfunctie en creatinine moeten op voohand gekend zijn om de dosis aan te passen zo nodig.						

Aanbeveling 2

Overgenomen ESVS aanbeveling:						
Bij tijdelijk gebruik van therapeutische antistolling bij verdenking op proximale DVT of PE: - Voer een basis bloedonderzoek uit, inclusief volledig bloedbeeld, nier- en leverfunctie, protrombinetijd (PT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) -Wacht niet op de resultaten van de bloedtest voor het starten van de antistollingsbehandeling -Bekijk, en handel zo nodig naar, de resultaten van de bloedtest binnen de 24 uur na het starten van de behandeling						
Balans voor- en nadelen: De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	6 (50%)	1 (8,3%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de zorgverleners.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	3 (25%)	2 (16,7%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de patiënten.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)
Middelen: Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	0 (0%)	2 (16,7%)
Billijkheid: Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)
Aanvaardbaarheid: Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)
Haalbaarheid: Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)	3 (25%)
Extra Feedback/opmerkingen						
- In geval van vermoeden van PE is doorverwijzing aanbevolen.						
- In principe haalbaar maar voor terugbetaling moet het een bewezen DVT zijn.						

Aanbeveling 3:

Overgenomen ESVS aanbeveling:						
- Houd bij het aanbieden van een antistollingsbehandeling rekening met comorbiditeiten, contra-indicaties en de voorkeuren van de persoon.						
Balans voor- en nadelen: De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)	6 (50%)	4 (33,3%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de patiënten.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	3 (25%)	6 (50%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de zorgverleners.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	6 (50%)	2 (16,7%)
Middelen: Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)
Billijkheid: Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	6 (50%)	3 (25%)
Aanvaardbaarheid: Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	3 (25%)	3 (25%)	4 (33,3%)
Haalbaarheid: Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (50%)	5 (41,7%)
Extra Feedback/opmerkingen						

Aanbeveling 4

Overgenomen NICE aanbeveling:						
Biedt ofwel apixaban ofwel rivaroxaban aan aan mensen met bevestigde proximale DVT of PE. Indien noch apixaban noch rivaroxaban geschikt is, biedt aan (strong recommendation): - LMWH gedurende ten minste 5 dagen gevolgd door dabigatran of edoxaban of - LMWH gelijktijdig met een vitamine K-antagonist (VKA) gedurende ten minste 5 dagen, of totdat de INR bij 2 opeenvolgende metingen ten minste 2,0 is, gevolgd door een VKA alleen.						
Balans voor- en nadelen: De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)	3 (25%)	5 (41,7%)	2 (16,7%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de patiënten.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	3 (25%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de zorgverleners.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)
Middelen: Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	3 (25%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)
Billijkheid: Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)	2 (16,7%)	3 (25%)	3 (25%)	1 (8,3%)
Aanvaardbaarheid: Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0	2 (16,7%)	2 (16,7%)	3 (25%)	3 (25%)	2 (16,7%)
Haalbaarheid: Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)
Extra Feedback/opmerkingen						

Aanbeveling 5:

Overgenomen NICE aanbeveling:						
- Overweeg een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) voor mensen met actieve kanker en bevestigde proximale DVT of PE						
Balans voor- en nadelen: De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)	6 (50%)	3 (25%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de patiënten.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de zorgverleners.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	6 (50%)	4 (33,3%)
Middelen: Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	0 (0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	3 (25%)
Billijkheid: Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	5 (41,7%)	3 (25%)
Aanvaardbaarheid: Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)	1 (8,3%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)
Haalbaarheid: Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.						
Helemaal niet akkoord	Niet akkoord	Eerder niet akkoord	Neutraal	Eerder akkoord	Akkoord	Helemaal akkoord
0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (58,3%)	4 (33,3%)
Extra Feedback/opmerkingen						

Aanbeveling 6:

Overgenomen NICE aanbeveling:						
- Evalueer de algemene gezondheid, het risico op herhaling van VTE, het bloedingsrisico en de voorkeuren voor behandeling ten minste eenmaal per jaar voor mensen die langdurig anticoagulantia of aspirine nemen.						
Balans voor- en nadelen: De voordelen van deze behandeling wegen op tegen de mogelijke nadelen.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	3 (25%)	5 (41,7%)	3 (25%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de patiënten.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)	2 (16,7%)
Waarden en voorkeuren: In deze aanbeveling wordt er voldoende rekening gehouden met de waarden en voorkeuren van de zorgverleners.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	3 (25%)	6 (50%)	1 (8,3%)
Middelen: Deze aanbeveling gaat gepaard met extra kosten of logistieke uitdagingen.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
2 (16,7%)	1 (8,3%)	3 (25%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	0	0
Billijkheid: Deze aanbeveling zorgt voor gelijke toegang tot zorg voor alle patiënten.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	8 (66,7%)	2 (16,7%)
Aanvaardbaarheid: Deze aanbeveling is aanvaardbaar voor de belanghebbenden.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)
Haalbaarheid: Deze aanbeveling is praktisch haalbaar in de klinische praktijk.						
Helemaal niet akkoord	**Niet akkoord**	**Eerder niet akkoord**	**Neutraal**	**Eerder akkoord**	**Akkoord**	**Helemaal akkoord**
0 (0%)	0 (0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	3 (25%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)
Extra Feedback/opmerkingen						