

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”
Volume 41 – Nummer 9 – Oktober 2014

CONSENSUS VERGADERING

21 november 2013

Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

Promotor

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, J. DEPOORTER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: PH. HAINAUT, M. MEYSMAN

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: G. GOESAERT

Vertegenwoordiger leescomité: A. VAN MEERHAEGHE

Leden CEG: G. HANS, F. NIESTEN

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: C. DE MONIE, G. GOESAERT, P. HAENTJENS, G. HENRARD, A. VAN MEERHAEGHE)

Deskundigen (sprekers)

J-F. BAURAIN, J-M. DOGNÉ, PH. HAINAUT, A. PENALOZA, C. RANDON, M. SPRYNGER

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**PREVENTIE EN BEHANDELING VAN
DE VENEUZE TROMBO-EMBOLIEËN**

JURYRAPPORT

Brussel, 21 november 2013

I. VOORWOORD

Op donderdag 21 november 2013 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was: “Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën” (update).

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de dertigste van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

Op 5 november 2002 had het RIZIV een consensusvergadering georganiseerd over “Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en de behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen.” Nieuwe geneesmiddelen (en andere behandelingen) op dat vlak werden geëvalueerd en volgens het CEG moest die vorige consensus worden geüpdatet.

Deze consensusvergadering gaat over:

- de risicofactoren voor diepe veneuze trombose en longembolie;
- het diagnosticeren van die aandoeningen;
- hun startbehandeling;
- de indicatie en de behandelingswijze van een oppervlakkige veneuze trombose;
- de preventie van een veneuze trombo-embolie in specifieke situaties: majeure orthopedische ingreep, een andere majeure ingreep dan een orthopedische ingreep, artroscopie van de knie, immobilisatie met gipsverband, bedrust om medische redenen, reizen met langdurige immobilisatie, oncologie;
- de preventie van herhaalde episodes van veneuze trombo-embolieën;
- het goede management van een behandeling met anticoagulantia/antitrombotica in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Zoals tijdens de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich toe op de eerstelijnsgezondheidszorg. De behandelingen die in het ziekenhuis moeten worden verricht, zullen niet in detail worden besproken.

Bepaalde onderwerpen worden bewust niet aangesneden wegens tijdsgebrek, onder andere de trombo-embolische voorvallen (en de preventie ervan) in geval van zwangerschap, acuut coronair syndroom, (majeur) trauma, intensieve verzorging, hart- of vaatheelkunde, neurologische heelkunde, heelkunde van de wervels, NKO, maxillo-faciale heelkunde.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (korte tekst). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: “Geneesmiddelen en andere...” – “wetenschappelijke informatie” – “consensusvergaderingen”).

II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

Vertegenwoordigers van de artsen

Ingo Beyer (geneesheer-specialist)
Geneviève Derue (geneesheer-specialist)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Jean-Marc Minon (geneesheer-specialist)
Bram Spinnewijn (huisarts)
Philip Thibaut (huisarts) Vicevoorzitter
Dries Van Doninck (geneesheer-specialist)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Véronique Lapaige
Caroline Lebbe

Vertegenwoordigers van de apothekers

Nathalie Duquet
Bjørn Van Wetter

Vertegenwoordigers van de paramedici

Nick Gebruers
Thérèse Van Durme

Vertegenwoordiger van het publiek

Maurice Vanbellinghen

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

III. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ACT/APTT	Geactiveerde cefalinetijd (activated cephalin time (ACT)) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (Activated Partial Thromboplastin Time' (APTT))
ASA	Acetylsalicylzuur (acetylsalicylic acid)
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CL _{CR}	Creatinineklaring
CVA	Cerebrovasculair accident
DASH	D-dimer, age, sex, hormonal therapy
dTT	Verdunde trombinetijd
DVT	Diepe veneuze trombose
ELFA	Enzyme linked immunofluorescent assay
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
E.M.A.	European Medicines Agency
g	Gram
γGT	Gamma glutamyltransferase
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus (Human Immunodeficiency Virus)
ICD	Intermittente compression devices
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogram
L	Liter
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Mass spectometry/Mass Spectrometry
LDH	Lactaat dehydrogenase
LDUH	Low-dose unfractionated heparin
LE	Longembolie
LR	Likelihood ratio
LR-	Negatieve likelihood ratio
LR+	Positieve likelihood ratio
LMWH	Laag moleculair gewicht heparine (low molecular weight heparin)
mg	Milligram
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter kwikdruk
n	Number of patients = aantal patiënten

N	Number of studies = aantal studies
NKO	Neus-, keel- en oorziekten
NOAC	Nieuwe orale anticoagulantia
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen
OR	Odds Ratio
OVT	Oppervlakkige veneuze trombose
PE	Pulmonary embolism (= LE: longembolie)
P-gp	P-glycoproteïn
PTT/QT	Protrombinetijd/Quick
PTS	Posttrombotisch syndroom
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
SmPC	Summary of Product Characteristics (samenvatting van de productkenmerken)
SNRI	Selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (Serotoninnorepinephrine reuptake inhibitor)
SSRI	Selectieve serotonine-heropnameremmers (Selective serotonin re-uptake inhibitor)
THP	Totale heupprothese
TKP	Totale knieprothese
TT	Trombinetijd
TTR	Time in Therapeutic Range
UFH	Niet-gefractioneerde heparine (Unfractionated heparin)
VKA	Vitamine K antagonist
VKF	Voorkamerfibrillatie
VTE	Veneuze trombo-embolie (Venous thrombo-embolism)

IV. GRADE:

- Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies
- Graden van aanbeveling

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (or very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

V. OVERZICHT VAN DE SPECIALITEITEN

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport - en hun actuele terugbetalingsmodaliteiten - verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (<http://www.bcfi.be>).

VI. BESLUITEN

Voor gegevens uit de literatuurstudie en aangebracht door de deskundigen, alsook voor de referenties, verwijst de jury naar de lange tekst van het juryrapport (zie RIZIV-website).

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 21 november 2013 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. WELKE ZIJN DE RISICOFACTOREN VOOR EEN DIEPE VENEUZE TROMBOSE (DVT) EN LONGEMBOLIE (LE)?

Tabel 1 geeft de voornaamste risicofactoren voor DVT en longembolie weer op basis van de literatuurstudie en de adviezen van de deskundigen. De combinatie van verschillende algemene risicofactoren speelt een grote rol bij de ontwikkeling van trombo-embolische aandoeningen.

Tabel 1: voornaamste risicofactoren voor DVT en longembolie (LE)

Trombo-embolische aandoeningen (DVT en LE)	Permanente risicofactoren	Tijdelijke risicofactoren
Algemene context (Algemene risicofactoren)	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd boven 60 jaar, gevorderde leeftijd (RR: 1-∞) • Kanker, leukemie, myeloproliferatief syndroom (RR: 5-20) • Chronisch inflammatoire pathologie (bijv.: inflammatoire enteropathie, lupus, ziekte van Behçet) (RR: 3-10) • Persoonlijke/familiale voorgeschiedenis (familiale antecedenten) • Biologische trombofilie (RR: 5-20) (niet-uitputtende lijst) <ul style="list-style-type: none"> - Gebrek aan antitrombine (RR: 15-20) - Gebrek aan proteïne C (RR: 15-20) - Gebrek aan proteïne S (RR: 15-20) - Facteur V Leiden (RR: 5-7) - Antifosfolipidesyndroom (RR: 3-10) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie (RR: 5-50) • Recent trauma (RR: 5-50) • Immobilisatie, beperkte mobiliteit (RR: 5-50): <ul style="list-style-type: none"> - Orthopedische immobilisatie (gips), - hospitalisatie/bedlegerigheid, - verlamming, - anesthesie • Hormoontherapie, oestrogenen (RR: 2-7) • Zwangerschap, postpartum (RR: 2-7) • Ernstige obesitas (BMI > 30 kg/m²) (RR: 2-4) • Langdurige reis; reis van meer dan 6 uur; zittende positie gedurende meer dan 6 uur (RR: 2-4) • Acute medische aandoening (bijv.: longontsteking, infarct, acuut longoedeem), CVA, HIV, metabool syndroom (RR: 2-4) • Centraal veneuze katheter (RR: 2-4) • Spataders

Recidief (na eerste niet-uitgelokt trombo-embolisch event)	<p>Aanwezigheid van één of meerdere algemene risicofactoren, vooral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voorgeschiedenis van VTE zonder risicofactoren (niet-uitgelokte VTE) - Man - Obesitas - Trombofilie <p>DASH-score: Abnormale D-dimeer na de stopzetting van de anticoagulatie, leeftijd < 50 jaar, mannelijk en VTE niet geassocieerd met hormoontherapie (bij vrouwen) waren de belangrijkste voorspellende factoren voor recidief en werden gebruikt om een prognostische recidiefscore af te leiden (DASH = D-dimer, age, sex, hormonal therapy) (validatie is aan de gang)</p>
Specifieke context van neoplasie	<p>Variabel risico in functie van:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kankertype; - lokalisatie van de kanker: pancreas, maag, lymfoom, hersenen, eierstokken, teelballen > colon, longen (verhoogd risico in vergelijking met de andere lokalisaties); - de behandeling van de kanker (chemotherapie, hormoontherapie, thalidomide, lenalidomide, chirurgie, ...) <p>+ AANWEZIGHEID VAN EEN OF MEERDERE ALGEMENE RISICOFACTOREN</p>
Specifieke perioperatieve/postchirurgische context Stratificatie van de mogelijk risico's door middel van: - Rogers-Score - Caprini-Score	<ul style="list-style-type: none"> • Grote chirurgische ingreep* (in vergelijking met kleinere ingreep) • Type/locatie: respiratoire chirurgie, thoraco-abdominale chirurgie, veneuze/endovasculaire reconstructie, aneurysma-chirurgie (bloedvatverwijding), chirurgie van de heup, het bekken, de onderste ledematen (in vergelijking met andere locaties) • Duur van de ingreep: > 60 minuten, > 45 minuten indien + 40 jaar • Aanwezigheid van een evolutieve neoplasie • Afhankelijkheid van beademing <p>+ AANWEZIGHEID VAN EEN OF MEERDERE ALGEMENE RISICOFACTOREN</p>

* Grote chirurgische ingreep (volgens ACCP 2012 Surgical Prevention) = orthopedische, algemene, bekken/abdominale, bariatrische, vasculaire en esthetische chirurgie

Leeftijd

Waarschijnlijk de belangrijkste risicofactor: de jaarlijkse incidentie stijgt exponentieel met de leeftijd.

Factoren die aan de oorsprong liggen van dit verband met de leeftijd: verminderde mobiliteit, het optreden van bijkomende pathologieën en comorbiditeiten, verlies van spiertonus en tonus van de aderkleppen.

Chirurgie

Gekende risicofactor.

Evaluatie van het risico in functie van:

- het type chirurgie: zonder profylaxe is het risico het hoogst bij orthopedische chirurgie en neurochirurgie, met daarna abdominale, gynaecologische en urologische chirurgie;
- het type anesthesie;
- de duur van de ingreep (> 90 minuten of > 60 minuten bij chirurgie aan het bekken of de onderste ledematen);
- de voorgeschiedenis en comorbiditeiten van de patiënt.

Kanker

Het risico van VTE bij de kankerpatiënt wordt beïnvloed door:

- kankerspecifieke factoren (type kanker en progressiestadium);
- patiëntspecifieke factoren (voorgeschiedenis, comorbiditeiten);
- de voorgestelde behandelingen (hospitalisatie, chemotherapie, chirurgie...).

Biologische trombofilie

Tekorten aan proteïne C, S en antitrombine (AT) verhogen het risico van VTE meer dan de factor V Leiden of het antifosfolipidensyndroom.

Men moet een onderscheid maken tussen de inschatting van het risico gekoppeld aan één van deze afwijkingen voor het optreden van een eerste trombo-embolische episode en het risico van recidief van VTE.

Trauma

Toegenomen risico bij ernstige trauma's, vooral bij patiënten met een schedeltrauma, een fractuur van de wervelkolom, het bekken, het dijbeen of het scheenbeen.

Er bestaat ook risico op een trombo-embolische aandoening bij kleinere trauma's zoals verstuiking van de enkel of een spierscheur.

Voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoening

Het absolute recidief risico op een trombo-embolische aandoening is veel hoger (2 - 5% per jaar) dan het risico op het optreden van een eerste trombo-embolische episode (0,1 - 0,2% per jaar).

Het recidief risico is veel hoger bij patiënten die een eerste trombo-embolische aandoening kregen zonder dat een bekende risicofactor aanwezig was (« unprovoked ») dan bij hen voor wie een of meerder risicofactoren geïdentificeerd werden (relatief risico 2 - 3).

Het recidief risico is groter wanneer er sprake is van een permanente of duurzame risicofactor (geslacht, kanker) dan bij een tijdelijke risicofactor (chirurgie, behandeling, ...).

Zwangerschap en post-partum

Gering risico bij jonge mensen en dat blijft ook zo tijdens de zwangerschap. Nochtans wordt ongeveer de helft van de VTE die optreden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd geassocieerd met de zwangerschap (2/3 tijdens de zwangerschap en 1/3 postpartum). Het risico op VTE wordt hier ook beïnvloed door de associatie met andere risicofactoren (bijv. biologische trombofilie).

Immobilisatie

Alle langdurige immobilisaties (> 6 uren) verhogen het risico op veneuze trombose doordat ze veneuze stase in de onderste ledematen bevorderen. Immobilisaties verminderen tezelfdertijd de activiteit van de kuitspieren die een aanzienlijke hulp zijn bij de veneuze retour.

Hormoontherapie

Het gebruik van anticonceptiva die oestrogenen en progestatieven bevatten, wordt geassocieerd met wijzigingen in de stolling die het risico van VTE doen toenemen. Oestroprogestatieve anticonceptiva van de tweede generatie hebben een lager risico dan de andere combinatiepreparaten.

2. HOE WORDT DE DIAGNOSE VAN DIEPE VENEUZE TROMBOSE / LONGEMBOLIE IN 2013 GESTELD?

In vergelijking met de beslisboom die wordt voorgesteld door de klassieke richtlijnen is de jury van mening dat de stappen voorgesteld door de deskundige voor de diagnose van DVT en longembolie in urgente situatie buiten het ziekenhuis, aanlokkelijk zijn door hun duidelijkheid en gebruiksgemak in de klinische praktijk, terwijl ze toch volledig gebaseerd zijn op overtuigende gegevens.

Twee essentiële voorwaarden moeten worden gerespecteerd:

- de evaluatie van de klinische pre-test probabiliteit;
- de bepaling van de likelihood ratio* van de uitgevoerde paraklinische testen.

** De likelihood ratio van een positieve test of de positieve likelihood ratio (LR+) is de verhouding (sensibiliteit/1-specificiteit).*

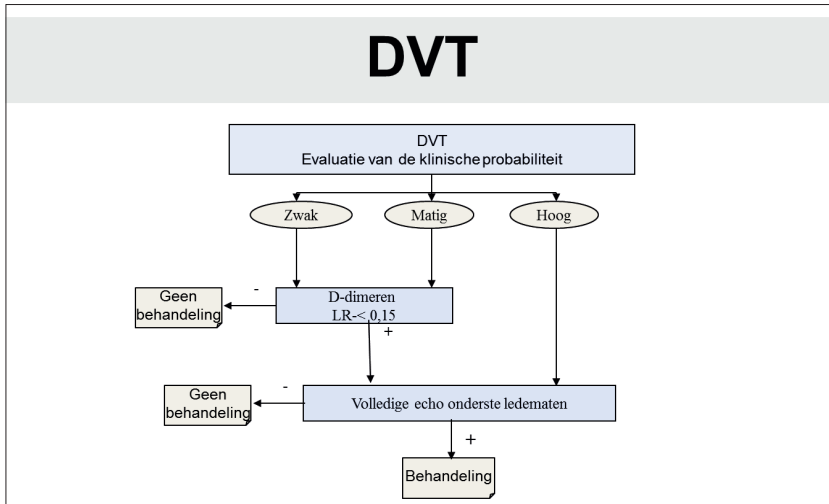
** De likelihood ratio van een negatieve test of de negatieve likelihood ratio (LR-) is de verhouding (1-sensibiliteit/specificiteit).*

Zo integreert de LR in één enkel gegeven de begrippen sensibiliteit en specificiteit.

Wanneer de klinische pre-test probabiliteit zwak tot matig is, laat het gebruik van een dosering van de D-dimeren toe de diagnose uit te sluiten als de dosering lager is dan de vastgelegde drempelwaarde (negatieve test). Er dienen dan wel kwantitatieve D-dimeer testen gebruikt te worden die een negatieve LR < 0,15 hebben (latex 2^{de} generatie, klassieke ELISA, Elfa).

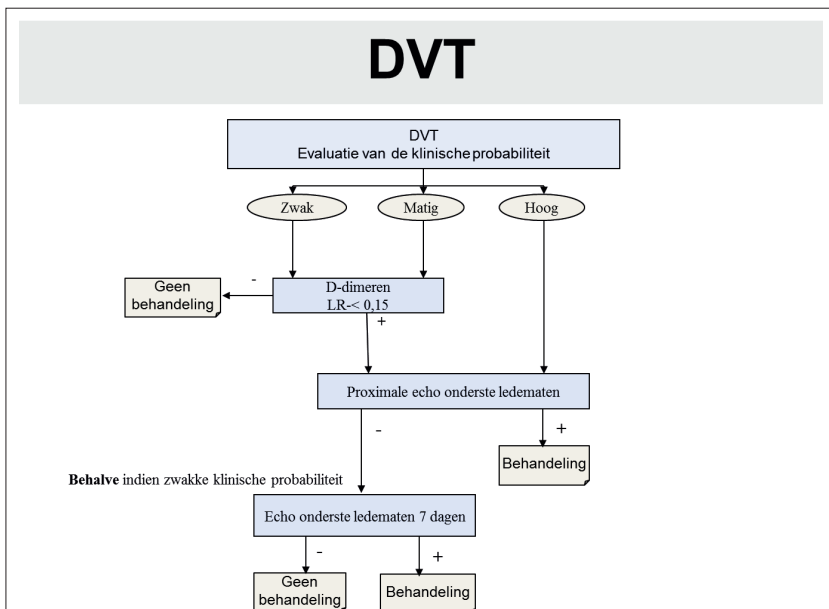
2.1. Diagnostische strategie in geval van vermoeden van DVT

2.1.1. Volledige echografie van de onderste ledematen



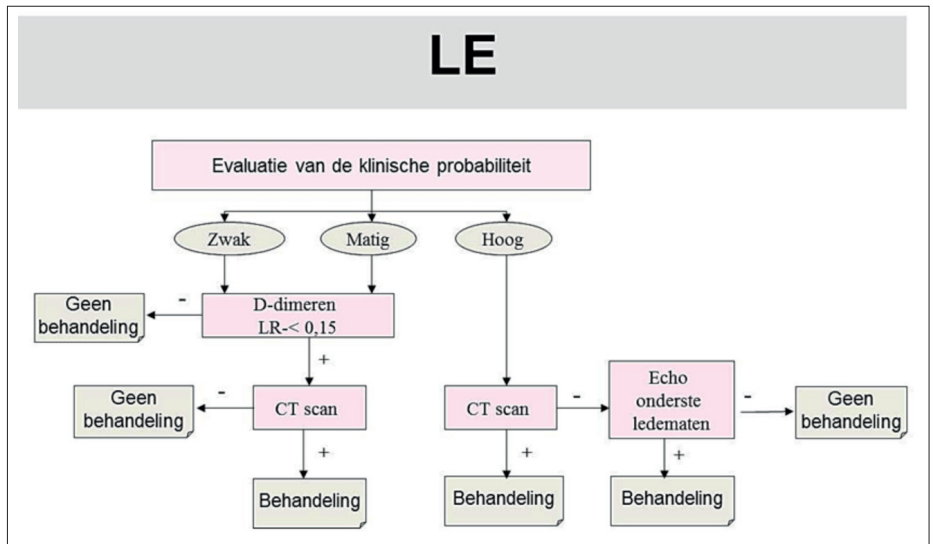
Bron: Presentatie Penalzoa 2013

2.1.2. Proximale echografie van de onderste ledematen



Bron: Presentatie Penalzoa 2013

2.2. Diagnostische strategie in geval van vermoeden van longembolie (LE)



Bron: Presentatie Penaloza 2013

3. HOE WORDT EEN DIEPE VENEUZE TROMBOSE / LONGEMBOLIE IN DE EERSTELIJSGEZONDHEIDS-ZORG BEHANDELD?

De behandeling van een acute veneuze trombo-embolie (VTE) met antistollingsmiddelen gebeurt in drie opeenvolgende fasen: een startfase (acute behandeling), een onderhoudsfase en eventueel een langdurende secundaire preventieve fase.

De conventionele antistollingsbehandeling start met een laagmoleculair gewicht heparine gedurende 5 tot 10 dagen (samen met een VKA) (*initial treatment*). De behandeling wordt dan verdergezet enkel met een vitamine K-antagonist gedurende een beperkte tijd van 3 tot 6 maanden (*time-limited anticoagulant therapy, early maintenance*).

Het doel van deze twee behandelingsfasen is de acute VTE te behandelen teneinde de uitbreiding of vroegtijdig recidief ervan te voorkomen.

Bij een idiopathische VTE kan een langdurende antistollingsbehandeling (*indefinite of extended anticoagulant therapy*) worden voorgesteld. Hierbij zal rekening gehouden worden met de risico-batenverhouding van de orale antistollingstherapie. De bedoeling van deze langdurige behandeling is om nieuwe episoden van VTE die niet direct samenhangen met de eerste event te voorkomen.

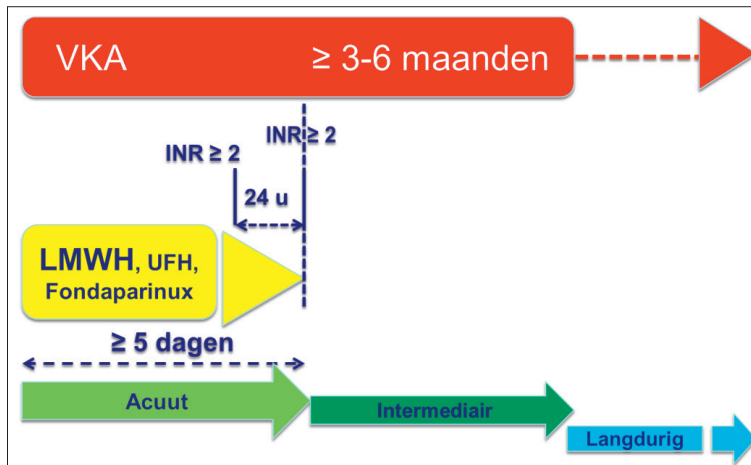
3.1. Welke startbehandeling wordt toegepast?

De jury besluit dat de eerste keuze in de beginfase van een behandeling van VTE het opstarten van LMWH is samen met een VKA, die ook verder gegeven worden als onderhoud (sterke aanbeveling, GRADE B).

NOAC zouden een alternatief kunnen betekenen. Volgens de deskundige, zou in een eerste fase kunnen gestart worden met rivaroxaban of apixaban in een dosis van respectievelijk 2 x 15 mg en 2 x 10 mg per dag, zonder gebruik van LMWH, met vervolgens, zoals de SmPC aangeven, een wijziging van de dosis.

3.2. Wat is de optimale duur van de startbehandeling?

De behandeling duurt minimum drie maanden en kan worden verlengd tot zes maanden in bepaalde omstandigheden in functie van de uitlokkende factor, de lokalisatie en de ernst van de 1^{ste} episode en andere risicofactoren (zie vraag 1). Voor de onderhoudsbehandeling wordt er gebruik gemaakt van ofwel de VKA met een therapeutische INR tussen 2-3 ofwel de NOAC. In deze indicatie wordt alleen rivaroxaban momenteel terugbetaald door de verplichte ziekteverzekering (verzekering voor geneeskundige verzorging) (situatie op 1.6.2014).



Bron: Presentatie Hainaut 2013

3.3. Wanneer moeten patiënten in het ziekenhuis worden opgenomen?

Gezien het gebrek aan gegevens in de literatuur kan de jury niet op de vraag antwoorden. Toch is de ambulante behandeling de voorkeursoptie voor distale DVT (infrapoplitea) (sterke aanbeveling, GRADE C).

Indien er echter geen tekenen van ernst zijn en geen risico van uitbreiding is, is een behandeling niet noodzakelijk geïndiceerd. In dat geval moet een echo-doppler na 2 weken worden herhaald om elke uitbreiding uit te sluiten.

De jury sluit zich dan ook aan bij de bestaande richtlijnen die stellen dat behandeling thuis de voorkeur geniet voor DVT en die bij longembolie pleiten voor vroeg ontslag uit het ziekenhuis.

In geval van hospitalisatie voor een longembolie of een proximale DVT moet de duur van hospitalisatie zo kort mogelijk worden gehouden.

3.4. Hoe wordt het postflebitissyndroom voorkomen?

Het gebruik van compressiekousen met een druk van 30 tot 40 mmHg ter hoogte van de enkel vermindert de incidentie van post-trombotisch syndroom (GRADE B).

compressietherapie moet zo snel mogelijk na het trombotisch voorval worden gestart en gedurende minstens 2 jaar worden volgehouden. Er is geen verschil in doeltreffendheid tussen de verschillende types kousen (sokjes, kniekousen, collants). De compressie moet gecombineerd worden met vroegtijdige mobilisatie van de patiënt.

N.B. : De Fransen gebruiken compressiekousen van 20 tot 36 mmHg voor de preventie van het post-trombotisch syndroom en een compressie van > “36 mmHg” voor beenzweren. (mondelinge communicatie van de deskundige) (Sterke aanbeveling)

4. WANNEER EN HOE WORDT EEN OPPERVLAKKIGE VENEUZE TROMBOSE BEHANDELD?

De typische vorm van oppervlakkige veneuze trombose (OVT) kan gemakkelijk worden gediagnosticeerd, maar eventueel kan een echo doppler worden overwogen om de lokalisatie, de uitgebreidheid en de eventuele associatie met een DVT te preciseren (% geassocieerde DVT (sterke aanbeveling)). Wat betreft de behandeling van een OVT sluit de jury zich aan bij de deskundige die een behandeling door LMWH adviseert indien de vena saphena parva of magna aangetast is (zwakke aanbeveling).

Tablet 2: Behandeling van oppervlakkige veneuze trombose (bron Thrombosis Guidelines Group)

Plaats	Behandeling	Duur
Oppervlakkige tromboflebitis beperkt tot een spatader	Lokaal	Tot verdwijning van de symptomatologie
Oppervlakkige tromboflebitis die de vena saphena parva of de vena saphena magna aantast	Curatieve dosis LMWH	10 dagen
	Intermediaire dosis (50% curatieve dosis) LMWH	20 dagen
Oppervlakkige tromboflebitis geassocieerd met een diepe veneuze trombose	Behandelen zoals DVT	

5. WAT IS DE PREVENTIEVE BEHANDELING NA EEN EERSTE VOORVAL VAN VTE? WAT IS DE PREVENTIEVE BEHANDELING NA HERHAALDE EPISODES VAN VTE? WAT IS DE BEHANDELING VAN EEN POSTFLEBITISSYNDROOM?

5.1. Wat is de preventieve behandeling na een eerste voorval van VTE?

De preventieve behandeling na een eerste VTE voorval bestaat uit een onderhoudsbehandeling met VKA met een INR tussen 2-3 of gebruik van een NOAC. Voor deze indicatie wordt momenteel (situatie op 1.6.2014) alleen rivaroxaban terugbetaald voor een maximale duur van 1 jaar. (Sterke aanbeveling)

5.2. De preventieve behandeling na een eerste voorval van VTE: wat is de duur van dergelijke behandeling?

Behalve in zeldzame gevallen moet de minimale duur van de onderhoudsbehandeling met antistollingsmiddelen 3 maanden bedragen, hetgeen overeenkomt met de internationale aanbevelingen (zie Tabel 3).

Tabel 3

Spontane proximale DVT	(3) 6 maanden	De verhouding risico-baten min. 1 x/jaar opnieuw evalueren
Proximale DVT secundair aan een tijdelijke risicofactor	3 maanden	-
Spontane distale DVT	3 maanden	-
Distale DVT secundair aan een tijdelijke risicofactor	3 maanden (4 tot 6 weken indien groot bloedingsrisico)	-

Het is belangrijk om een behandeling onder VKA voort te zetten met een INR die adequaat is om het risico van post-trombotisch syndroom en longembolie te verminderen. Een optimale samenwerking tussen de behandelende zorgverleners (huisarts en ziekenhuisarts) is van groot belang.

In geval de DVT uitgelokt werd door een tijdelijke risicofactor kan men de antistollingsbehandeling na 3 maanden onderbreken (eventueel zelfs na 4 tot 6 weken indien bij afwezigheid van een persisterende risicofactor, de DVT distaal is en er een hoog bloedingsrisico is).

In geval van longembolie of spontane proximale DVT daarentegen, is het risico op recidief hoog: 5% het 1^{ste} jaar, 21% tot 45% na 8 jaar. Om deze reden geeft het ACCP de voorkeur aan een “langdurige” behandeling indien het bloedingsrisico (elk jaar opnieuw te evalueren) niet te hoog is. Indien de behandeling wordt “ingekort”, raden verschillende publicaties een minimumduur van 6 maanden aan, hoewel het percentage recidief vrij vergelijkbaar zou zijn na 3 tot 6 maanden behandeling. Dit moet afgewogen worden tegen het bloedingsrisico van de VKA en de NOAC. Deze laatste, vooral apixaban en dabigatran, lijken een gunstig profiel te hebben. Men mag echter niet vergeten om regelmatig de nierfunctie te controleren (vermindering van de creatinineklaring met meer dan 10 mL/minuut in 2 jaar in klasse 2-3).

De risicoscores voor VTE-recidief kunnen helpen om de patiënten te selecteren bij wie het verstandig is de behandeling voort te zetten; ook al moeten deze scores, evenals de bloedingscores, nog worden gevalideerd.

De situatie is verschillend in geval van evolutieve of in behandeling zijnde kanker. In dat geval zijn de aanbevelingen de volgende: LMWH gedurende 3 tot 6 maanden, daarna VKA indien de patiënt niet in remissie is. Het is waarschijnlijk dat de NOAC de VKA zouden kunnen vervangen in deze fase. Het zou interessant zijn de analyses te kennen van de subgroepen van de overeenstemmende studies (expert opinion).

Het besluit is dat de behandeling moet worden verlengd (onbepaalde duur) met periodieke herevaluatie van het bloedingsrisico. (Sterke aanbeveling, GRADE A)

Na een initiële behandeling met VKA gedurende zes maanden, kan bij het verderzetten van de behandeling met ofwel rivaroxaban, ofwel met apixaban, ofwel met acetylsalicylzuur, een lager recidiefpercentage vast worden gesteld in vergelijking met de placebogroep (expert opinion).

5.3. Wat is de preventieve behandeling na herhaalde episodes van VTE?

De enige denkbare behandeling (buiten in geval van kanker) is een VKA op lange termijn met periodieke herevaluatie van de risico/baten-verhouding op het vlak van bloeding (sterke aanbeveling). NOAC (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) - enkel rivaroxaban wordt maximaal 1 jaar terugbetaald in deze indicatie (situatie op 1.6.2014) - zouden een alternatief kunnen vormen. De werkelijke doeltreffendheid van acetylsalicylzuur bij de vermindering van het risico van recidief moet nog worden aangetoond en de jury kan dus geen aanbevelingen doen.

De behandeling moet dus worden verlengd (onbepaalde duur) met periodieke herevaluatie van het bloedingsrisico. (Sterke aanbeveling, GRADE A)

5.4. De preventieve behandeling na herhaalde episodes van VTE: wat is de duur van dergelijke behandeling?

De enige denkbare behandeling (behalve in geval van kanker) is een VKA op lange termijn, met periodieke herevaluatie.

5.5. Wat is de behandeling van een postflebitissyndroom?

De elastische compressiekous is de hoeksteen van de behandeling samen met lichaamsbeweging en gewichtsverlies. De jury kan akkoord gaan met de stelling van de deskundige dat steunkousen met een druk van 30 mmHg volstaan. (Sterke aanbeveling, expert opinion) De leden van de jury zouden graag een tegemoetkoming van de ziekteverzekering zien in de kosten van de compressiekousen.

6. IS EEN PREVENTIEVE BEHANDELING VAN EEN VTE AANGEWZEN IN GEVAL VAN: MAJEURE ORTHOPEDISCHE INGREEP, ANDERE MAJEURE (NIET-ONCOLOGISCHE) INGREEP, ARTROSCOPIE VAN DE KNIE, IMMOBILISATIE MET GIPSVERBAND, BEDRUST OM MEDISCHE REDENEN, REIS MET LANGDURIGE IMMOBILISATIE? WANNEER EN HOE MOET DIT GEBEUREN?

6.1. Majeure orthopedische ingreep?

Deze chirurgische patiënten beschouwen we per definitie als hoog-risico-patiënten waarbij een dubbele behandeling zoals in de richtlijnen van ACCP en NICE aangegeven is. Bij niet-behandelde patiënten is er een risico op VTE beschreven van 40-80% zoals blijkt uit de ACCP richtlijn 2012 (tabel 4). Uit verscheidene studies blijkt de bewezen verlaagde incidentie van VTE bij farmacologische behandeling. (GRADE A)

Tabel 4: Risico afhankelijk van operatie (ACCP richtlijn 2012)

Levels of Thromboembolism Risk and Recommended Thromboprophylaxis in Hospital Patients		
Levels of Risk	Approximate DVT Risk Without Thromboprophylaxis, %	Suggested Thromboprophylaxis Options
Low risk		
Minor surgery in mobile patients	<10	No specific thromboprophylaxis
Medical patients who are fully mobile		Early and “aggressive” ambulation
Moderate risk		
Most general, open gynecologic or urologic surgery patients	10-40	LMWH (at recommended doses), LDUH 2 or 3 times daily, fondaparinux
Medical patients (bed rest or sick)		
Moderate VTE risk plus high bleeding risk		Mechanical thromboprophylaxis
High risk		
Hip or knee arthroplasty, hip fracture surgery	40-80	LMWH (at recommended doses), fondaparinux, oral vitamin K antagonist (INR 2-3)
Major trauma, spinal cord injury		
High VTE risk plus high bleeding risk		Mechanical thromboprophylaxis

Zowel de ACCP 2012 richtlijn als de NICE 2010 richtlijn adviseren een gecombineerde farmacologische en mechanische tromboprofylaxie behalve bij contra-indicaties zoals massieve bloeding. Als farmacologische profylaxe adviseert de ACCP 2012 richtlijn LMWH startend 12 uren preop of ten laatste 12 uren postop en dit gedurende 35 dagen in kader van heupartroplastie en 10 tot 14 dagen in kader van kniearthroplastie. De jury wijst erop dat enkel bewezen is dat een kortere behandelingsduur minder goed is. (sterke aanbeveling, GRADE B)

UFH (niet-gefractioneerde heparine) laten we buiten beschouwing gezien niet meer gebruikt in de huidige praktijk en geen bruikbare studies.

De jury stelt vast dat alle farmacologische producten (VKA, LMWH, UFH, NOAC) effectief zijn op het vlak van VTE preventie. Bij zowel electieve heup- als knieartroplastie zijn VKA in vergelijking met LMWH slechter op het vlak van preventie van VTE maar ze geven minder ernstige bloedingscomplicaties. Bij fracturen zijn er enkel studies gebeurd met LMWH, dus voor deze indicatie kunnen we enkel dit product aanbevelen. (sterke aanbeveling, GRADE C)

RCT's hebben geen inferioriteit kunnen aantonen van apixaban, dabigatran en rivaroxaban t.o.v. LMWH voor DVT (GRADE C) bij electieve heekunde. Het bloedingsrisico bij deze producten is niet significant verschillend. (dabigatran/rivaroxaban: GRADE B, apixaban: GRADE A)

We willen er de aandacht op vestigen dat er geen studies zijn die de NOAC onderzocht hebben bij de patiënten met heupfracturen.

Mechanische profylaxe wordt aangeraden door de deskundige (elastische compressiekousen of intermitterende compression devices (ICD), expert opinion) en in de verschillende richtlijnen (ICD, GRADE C) in combinatie met farmacologische behandeling. De jury sluit zich hierbij aan. (sterke aanbeveling)

6.2. Andere majeure (niet-oncologische) ingreep?

Alle richtlijnen bevelen eerst een risico-inschatting aan om te bepalen of profylactische behandeling ter preventie van veneuze trombo-embolie noodzakelijk is. (sterke aanbeveling) De jury verwijst hier naar de risicofactoren besproken in vraag 1.

Naargelang dit risico raadt de jury aan, in overeenstemming met de bestaande richtlijnen en ACCP 2012 in het bijzonder, om

- geen tromboprofylaxe op te starten bij heel laag risico (<0,5%),
- enkel mechanische profylaxe bij laag risico (ongeveer 1,5%),
- mechanische of farmacologische profylaxe bij matig risico (3,0%)
- een dubbele tromboprofylaxe bij hoog risico (ongeveer 6%).

Als profylactische behandelingen worden LMWH of niet-gefractioneerde heparine enerzijds en elastische compressiekousen en intermitterende pneumatische compressie anderzijds voorgesteld. (sterke aanbeveling)

Wanneer er een groot bloedingsrisico bestaat, moet eerst gestart worden met mechanische tromboprofylaxe eventueel gevolgd door farmacologische profylaxe als het bloedingsgevaar geweken is. (zwakke aanbeveling)

De behandelingsduur wordt niet vermeld in de richtlijnen, behalve bij NICE 2010 waar aangeraden wordt om te stoppen met de tromboprofylaxe wanneer de patiënt terug mobiel is wat meestal het geval is na 5 à 7 dagen. (zwakke aanbeveling)

6.3. Artroscopie van de knie?

Bij artroscopie van de knie toont de literatuurstudie efficiëntie aan van LMWH versus elastische compressiekousen en versus placebo, dit op het vlak van distale DVT gediagnosticeerd door echografie. Het klinisch nut is echter niet zeker. Er is geen sterke evidentie dat tromboprofylaxe effectief en veilig is bij mensen met ongekende risicofactoren, die een artroscopie van de knie ondergaan.

Bij elke patiënt moet eerst een risico-inschatting gebeuren alvorens tromboprofylaxie op te starten, zoals ook alle richtlijnen adviseren (zie tabel 1 (punt 1)).

Enkel bij patiënten met sterk verhoogd risico (zie vraag 1) raadt de jury aan LMWH op te starten in een lage preventieve dosis, 12 uren postop en tot volledige mobilisatie. (sterke aanbeveling)

6.4. Immobilisatie met gipsverband?

De deskundige brengt een extra studie aan die mogelijks minder VTE aantoont bij gebruik van fondaparinux, vergeleken met LMWH, voor deze indicatie. Methodologisch is deze studie niet gevalideerd door de bibliografiegroep. Bovendien stelt de opdrachtgever geen vraag over fondaparinux. De jury kan dit bijgevolg enkel vermelden zonder verdere aanbeveling.

Gezien de heterogeniteit van de populatie en het gebrek aan specifieke literatuur, sluit de jury zich aan bij de aanbevelingen van de ACCP en NICE:

- In de praktijk worden LMWH toegediend bij alle gipsimmobilisaties vanaf proximaal van de knie, tot het beengips wordt verwijderd (sterke aanbeveling, GRADE C)
- Bij onderbeenimmobilisaties zijn LMWH aangewezen in laag therapeutische dosis in geval van een verhoogd risicoprofiel (zie vraag 1) (sterke aanbeveling, GRADE C) en bij patiënten bij wie geen steun toegelaten is. (zwakke aanbeveling, GRADE C (very low))

Deze LMWH worden onmiddellijk opgestart en worden toegediend tot het gips verwijderd is of tot er terug mag gesteund worden. (sterke aanbeveling, expert opinion)

6.5. Bedrust om medische redenen?

Individuele evaluatie van risicofactoren is aangewezen bij alle patiënten. (zie vraag 1) (sterke aanbeveling)

Farmacologische preventie met heparine (LMWH, UFH) wordt enkel aanbevolen bij hoog-risico-patiënten op basis van eindpunt longembolie en de veiligheid met betrekking tot majeure bloedingen (sterke aanbeveling, GRADE B).

Een korte behandeling (6-14 dagen) met apixaban kan overwogen worden op basis van vergelijkbare effectiviteit en veiligheid met enoxaparine (zwakke aanbeveling, GRADE C). Een behandeling met rivaroxaban wordt niet aanbevolen op basis van verhoogd bloedingsrisico ook bij korte behandeling (sterke aanbeveling, GRADE A).

De behandeling wordt toegediend gedurende de immobiliteitsfase en niet langer dan de verblijfsduur in het ziekenhuis. Bij een verlengde behandeling tot 6 weken weegt het risico op majeure bloeding zwaarder dan de reductie in symptomatische VTE (sterke aanbeveling, GRADE B).

Bij acute beroerte (CVA) wordt op basis van het eindpunt VTE en met betrekking tot het bloedingsrisico geen heparine (LMWH) aanbevolen (zwakke aanbeveling, GRADE B). De jury beschikt niet over de nodige informatie met betrekking tot het eindpunt recidief van CVA, waardoor hij hier geen uitspraak over kan doen maar merkt op dat ACP 2011 wel behandeling met LMWH aanraadt bij hoog-risico-patiënten. De jury raadt hier aan zo snel mogelijk naar de stroke unit door te verwijzen. (zie consensusvergadering d.d. 10 mei 2012 over “Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg”)

Elastische compressiekousen worden op basis van effectiviteit en het risico op huidletsels niet aanbevolen maar kunnen gebruikt worden bij hoog-risico-patiënten met een bloeding of een bloedingsrisico dat te hoog is voor toediening van LMWH (sterke aanbeveling, GRADE B).

6.6. Reis met langdurige immobilisatie?

Een Cochrane systematische review vergeleek graduele elastische compressiekousen met geen profylaxe tijdens vliegreizen. Compressiekousen verminderden het risico van asymptomatische DVT (OR 0,10; 95%BI 0,04 tot 0,25). Er werden geen overlijdens, gevallen van longembolie of symptomatische DVT gerapporteerd. Gezien geen klinisch belang kon aangetoond worden, kunnen we systematisch gebruik van compressiekousen niet aanbevelen. (GRADE C)

De jury wil hier nog eens benadrukken dat er geen evidentie bestaat over het gebruik van LMWH.

De jury raadt het gebruik van acetylsalicylzuur, anticoagulantia of elastische compressiekousen ter preventie van VTE in het geval van lange-afstandsreizen af.

In gevallen van verhoogd risico is het aan te raden dat de reiziger frequent beweegt, oefeningen doet voor de kuitspieren en indien mogelijk aan het gangpad van het vliegtuig zit bij lange-afstandsvluchten. (sterke aanbeveling, expert opinion)

Enkel bij zeer hoog risico kunnen elastische compressiekousen gedragen en/of LMWH overwogen worden gedurende de reis (zwakke aanbeveling, expert opinion).

7. IS EEN PREVENTIEVE BEHANDELING VAN EEN VTE AANGEWZEN EN ZO JA, WELKE:

- IN GEVAL VAN ONCOLOGISCHE HEELKUNDE?

- BIJ KANKERPATIËNTEN DIE NIET HEELKUNDIG BEHANDELD WORDEN?

HOE LANG WORDT ER BEHANDELD?

(In het antwoord op het 2^{de} luik van deze vraag maakt de jury het onderscheid tussen kankerpatiënten die geen (7.2) en die wel (7.3) een VTE doormaakten. Het antwoord op de behandelingsduur wordt in de verschillende antwoorden geformuleerd.)

Opmerking: In de meta-analyses kunnen er patiënten in verschillende stadia of met andere soorten kankers gepoold worden wat kan leiden tot mogelijke beperkingen.

7.1. In geval van oncologische heekunde?

Het is aangewezen om kankerpatiënten die chirurgie ondergaan tromboprofylaxe toe te dienen met LMWH voor ten minste 7-10 dagen.

UFH is een mogelijk alternatief. (sterke aanbeveling, GRADE B)

Het tromboserisico/bloedingsrisico zal bepalen of een lange therapieduur van 4 weken aangewezen is (zwakke aanbeveling, GRADE B). De deskundige wijst erop dat het tromboserisico daalt vanaf 4 weken en verwaarloosbaar wordt vanaf 6 weken. Voor het inschatten van het risico van de patiënt, verwijst de jury naar vraag 1. Bijkomend raadt hij een lange behandelingsduur aan bij kleinbekken- en majeure abdominale chirurgie) (zwakke aanbeveling, GRADE B).

Mechanische profylaxe wordt enkel aangeraden indien er contra-indicaties bestaan voor een farmacologische profylaxe (zwakke aanbeveling, GRADE C).

7.2. Bij kankerpatiënten die niet heekundig behandeld worden? (en geen VTE doormaakten)

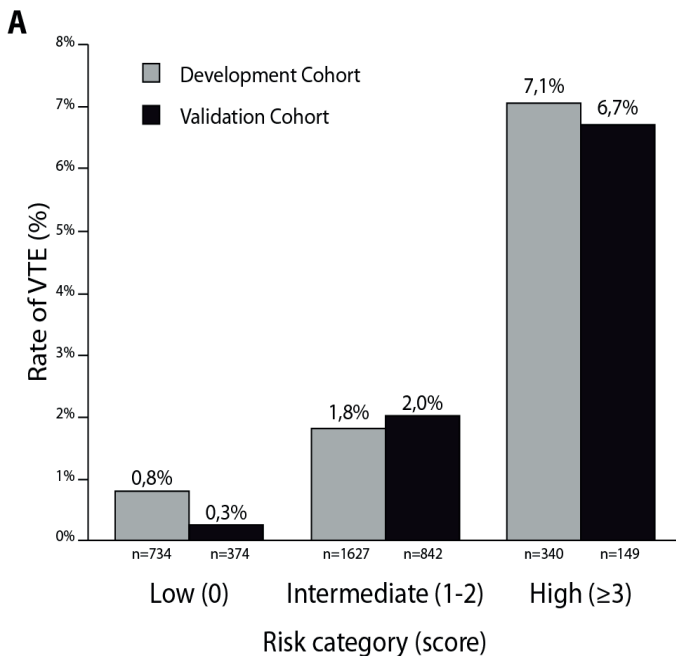
Kankerpatiënten die niet geopereerd worden en geen andere bijkomende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie vertonen moeten niet routinematig profylactisch behandeld worden.

De jury raadt wel tromboprofylaxe aan bij kankerpatiënten **tijdens hospitalisatie** (zwakke aanbeveling).

Wanneer kankerpatiënten tromboprofylactisch behandeld worden, zijn LMWH en niet-gefractioneerde heparine algemeen de beste keus (sterke aanbeveling, GRADE B).

Daarnaast moet er opnieuw een risico-analyse gebeuren (zie vraag 1). De jury kan geen behandelingsduur bepalen maar de risico's moeten regelmatig t.o.v. van de baten gehervalueerd worden.

De Khorana risicoscore werd door de deskundige aangebracht als extra hulpmiddel om het risico in te schatten bij kankerpatiënten.



B

Patients characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelets count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hemoglobin level $< 10 \text{ g/L}$ or use of red cell growth factor	1
Prechemotherapy leukocyte count $\geq 11 \times 10^9/L$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

7.3. Bij kankerpatiënten die niet heelkundig behandeld worden? (en een VTE doormaakten)

Indicaties voor behandeling en behandelingsduur zijn dezelfde als bij de niet-oncologische populatie. De jury raadt wel behandeling met LMWH aan (sterke aanbeveling, GRADE B).

De jury adviseert een behandelingsduur van minstens 3 maanden (geselecteerde richtlijnen). Bij een verhoogd VTE risico (zie tabel vraag 1) zal langer behandeld worden. Een behandeling is ook aangewezen zolang de ziekte actief is tenzij er een verhoogd bloedingsrisico bestaat.

De behandeling moet steeds in overeenstemming met de wensen van de patiënt gebeuren (expert opinion).

8. MANAGEMENT VAN EEN BEHANDELING MET ANTICOAGULANTIA / ANTITROMBOTISCHE MIDDELEN IN DE EERSTELIJSGEZONDHEIDSZORG

8.1. Ernstige medicamenteuze en niet-medicamenteuze interacties (referentielijsten), met inbegrip van zelfmedicatie?

Aangezien de jury geen literatuurstudie of advies van deskundige over dit onderwerp ter beschikking had, spreekt de jury zich niet uit over het management van de interacties van een antitrombotische behandeling door acetylsalicylzuur.

Wat betreft het management van behandelingen met via parenterale en orale weg toegediende antistollingsmiddelen, stelt de jury vast dat bij het doorzoeken van de literatuur geen enkele zoekterm werd gebruikt die verwijst naar medicamenteuze en niet-medicamenteuze interacties. Aangezien de jury geen literatuurstudie over dit onderwerp ter beschikking had, sluit zij zich aan bij de aanbevelingen van de deskundige.

De jury wenst volgende punten te benadrukken:

- Een evaluatie van de risico/baten-verhouding moet worden gerealiseerd bij het gelijktijdig gebruik van bepaalde behandelingen die tot doel hebben in te werken op de primaire en/of secundaire hemostase, wanneer deze combinaties niet gecontra-indiceerd zijn.
- Er dient vooral rekening te worden gehouden met de in de SmPC vermelde interacties die klinisch significant zijn. Een aantal van de in de SmPC vermelde interacties zijn afkomstig van de rapportering van unieke gevallen en zijn bovendien meestal niet erg goed gedocumenteerd. De raadpleging van referentiewerken over dit onderwerp of het doorzoeken van de databanken voor analyse van interacties

zou kunnen toelaten om de klinische relevantie van deze interacties te evalueren. In dat opzicht is de kennis van essentiële farmacokinetische elementen (biologische beschikbaarheid, metabolisatie, transport) een conditio sine qua non, vooral in het geval van NOAC waarvoor alle waarschijnlijke reacties nog niet konden worden onderzocht. Het is dus aan te raden om, vooral voor deze middelen, te verwijzen naar de eigenschappen van de gelijktijdig toegediende producten teneinde na te gaan of ze niet via dezelfde weg gemetaboliseerd of geabsorbeerd worden (zie afbeeldingen hieronder). Deze informatie kan worden gevonden op verschillende internetsites die toegankelijk zijn voor het publiek.

- Wanneer er geen alternatieven zijn, kunnen de ongewenste bijwerkingen veroorzaakt door de interacties worden geminimaliseerd door de frequentie van de monitoring te verhogen en door de VKA-doses aan te passen in functie van de bepaling van de INR. Een preventieve aanpassing van de VKA-doses moet worden verboden omdat hierbij vaak geen rekening wordt gehouden met de specifieke respons van de patiënt op de medicamenteuze interacties en dit daardoor vaak zinloos is.
- Artsen en apothekers moeten de mogelijke interacties tussen de door de patiënt genomen behandeling en eender welke zelfmedicatie kunnen herkennen en identificeren. Dit zal de facto gebeuren door een doorgedreven medicamenteuze anamnese en door een dialoog tussen de zorgverlener en de patiënt.

Medicamenteuze interacties – NOAC

	dabigatran etexilaat	rivaroxaban	apixaban
CYP-enzymsubstraat	*	✓ 3A4, 2J2	✓ 3A4/5, 1A2, 2J2
Transportersubstraat	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

-sterk P-gp Tegenaangewezen	-matig P-gp Voorzichtig!	+sterk P-gp Voorzichtig!
Ketoconazol Itraconazol Ornidaron Ciclosporine Tacrolimus*	Amiodaron Verapamil Kinidine Clarithromycine	Rifampicine Ritonavir Sint Janskruid Carbamazepine Fenytoïne

Aanpassing dosissen:

- Preventie VTE post THP/TKP: max 150mg/d (2comp 75mg)
- Preventie CVA en systemische embolieën bij VKF: max 220mg/d (1comp 110mg 2x)

* downgrading wordt besproken; geen gegevens over posaconazol

+Farmacodynamische interacties

ASA
Clopidogrel
NSAID
SSRI en SNRI
UFH
LMWH
VKA
Anti-Xa

Tegen-aangewezen

Elke andere Tx die een invloed kan hebben op de hemostase

Medicamenteuze interacties – NOAC

	dabigatran etexilaat	rivaroxaban	apixaban
CYP-enzymsubstraat	*	✓ 3A 4, 2J2	✓ 3A 4/5, 1A2, 2J2
Transportersubstraat	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

+Farmacodynamische interacties

ASA
Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor
NSAID
SSRI en SNRI
UFH
LMWH
VKA
Anti-IIa

Tegen-aangewezen

Elke andere Tx die een invloed kan hebben op de hemostase

-sterk CYP3A4 en P-gp	-matig CYP3A4 en P-gp	+sterk CYP3A4 en P-gp
Niet aanbevolen	Voorzichtig!	Voorzichtig!
Ketoconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol Protease-inhibitoren HIV (ritonavir,...)	Amiodaron* Verapamil* Kinidine* Clarithromycine Erythromycine	Rifampicine Sint Janskruid Carbamazepine Fenytoïne Fenobarbital

* Niet vermeld in SmPC!

Aanbeveling:
Geen enkele aanpassing van de posologie

Medicamenteuze interacties – NOAC

	dabigatran etexilaat	rivaroxaban	apixaban
CYP-enzymsubstraat	*	✓ 3A 4, 2J2	✓ 3A 4/5, 1A2, 2J2
Transportersubstraat	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

+Farmacodynamische interacties

ASA
Clopidogrel
NSAID
UFH
LMWH
VKA
Anti-IIa

Tegen-aangewezen

Elke andere Tx die een invloed kan hebben op de hemostase

-sterk CYP3A4 en P-gp	-matig CYP3A4 en P-gp	+sterk CYP3A4 en P-gp
Niet aanbevolen	Voorzichtig!	Voorzichtig!
Ketoconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol Protease-inhibitoren HIV (ritonavir)	Amiodaron Verapamil Kinidine Naproxen Clarithromycine	Rifampicine Sint Janskruid Carbamazepine Fenytoïne Fenobarbital

Aanbeveling:
Geen enkele aanpassing van de posologie

Niet-gekende medicamenteuze interacties

	dabigatran etexilaat	rivaroxaban	apixaban
CYP-enzymsubstraat	*	✓ 3A 4, 2J2	✓ 3A 4/5, 1A2, 2J2
Transportersubstraat	✓ P-gp	✓ P-gp	✓ P-gp

Farmacodynamische interacties

Anticoagulantia: tegenaangewezen NSAID, ASA, dipyridamol, enz.: evaluatie van de verhouding winst/risico.

Indien nodig: klinisch toezicht (risico op bloedingen)

-sterk CYP3A4 en P-gp	-matig CYP3A4 en P-gp	+sterk CYP3A4 en P-gp
Niet aanbevolen	Voorzichtig	Voorzichtig
Indien nodig: klinisch toezicht (risico op bloedingen) Biologische test?	Klinisch toezicht (risico op bloedingen)	Risico op onderdosering (compliance !)

Bijkomende risico's tot minimum beperken: de houder van de VHB moet een voorlichtingspakket verstrekken aan alle artsen die naar verwachting "NOAC" voorschrijven/gebruiken. Dat voorlichtingspakket is bedoeld om het besef over het potentiële risico op bloedingen tijdens de behandeling met NOAC te vergroten en advies te geven over hoe met dit risico moet worden omgegaan.

Het voorlichtingspakket voor de arts moet het volgende bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor de voorschrijver
- Patiënteninformatiekaart

Bron: Dogné 2013

8.2. Stopzetting in functie van welke heekkundige ingrepen en binnen welke termijn?

Aangezien de jury niet kon beschikken over een literatuurstudie over dit onderwerp, beschikt hij alleen over de aanbevelingen van de deskundige. De jury zou een consensusvergadering willen die betrekking heeft op het peri-interventioneel management van antistollingsmiddelen en aggregatieremmers. In afwachting beveelt de jury een geïndividualiseerde evaluatie aan van de risico/baten-verhouding van het onderbreken van de behandeling.

De jury sluit zich aan bij het oordeel van de deskundige die verklaart dat het management van antistolling bij patiënten die een chirurgische ingreep moeten ondergaan, vaak een dilemma is in de dagelijkse medische praktijk.

Bij patiënten die antistolling op lange termijn nodig hebben, zal het peri-operatief management van de behandeling afhangen van de aard van het gebruikte antistollingsmiddel, maar ook van het type uit te voeren ingreep. Nochtans is het ook belangrijk om rekening te houden met het trombo-embolische risico tijdens de peri-operatieve periode en daardoor de noodzaak te evalueren om al dan niet te opteren voor een conserverende of agressieve strategie (bridging of relais) bij het management van de antistolling.

Tabel 5 geeft de gegevens van de stratificatie van het trombo-embolisch risico weer bij patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken in de peri-operatieve periode terwijl Tabel 6 de gegevens van het bloedingsrisico weergeeft in functie van het type ingreep.

Tabel 5: Stratificatie van het trombo-embolisch risico in de peri-operatieve context. Aangepast naar Douketis J.D., et al. CHEST 2012

Risicocategorie	Mechanische hartklep	Voorkamerfibrillatie	Veneuze trombo-embolie
Hoog (> 10%/jaar risico van arterieel trombo-embolisch risico of > 10%/maand risico van veneuze trombo-embolie (VTE))	Alle mechanische mitraliskleppen	CHADS ₂ score van 5 of 6	Recent VTE (< 3 maanden)
	« Caged-ball » of « tilting disc valve » in positie mitralis/aorta	Recent CVA of TIA (< 3 maanden)	Ernstige trombofilie
			Gebrek aan proteïne C, S of antitrombine
	Recent CVA of TIA (< 6 maanden)	Rheumatische valvulopathie	Antifosfolipiden antistoffen
			Meervoudige trombofilie
Matig (4%-10%/jaar risico van arterieel trombo-embolisch risico of 4%-10%/maand risico van VTE)	Vervanging van de aortaklep “Bileaflet” met hoog risico van CVA	CHADS ₂ score van 3 of 4	VTE binnen de 3-12 voorbije maanden
			Recidief van VTE
			Niet ernstige trombofilie
			Actieve kanker
Laag (< 4%/jaar risico van arterieel trombo-embolisch risico of < 2%/maand risico van VTE)	Vervanging van de aortaklep “Bileaflet” zonder hoog risico van CVA	CHADS ₂ score van 0-2 (en geen voorgeschiedenis van CVA of TIA)	VTE > 12 maanden daarvoor

Tabel 6: Stratificatie van het bloedingsrisico in functie van het type ingreep.

Hoog (Ernstig bloedingsrisico na 2 dagen – 2 tot 4%)
Vervanging van hartklep
Aortocoronaire bypass
Ingreep op een aneurysma van de buikaorta
Chirurgische oncologische ingreep - neurochirurgie/urologisch/hoofd en nek/abdomen/borsten
Vervanging bilaterale knie
Laminectomie
Transurethrale resectie van de prostaat (TURP)
Nierbiopsie
Poliepvwijdering, behandeling van spataders, biliare sfincterotomie, pneumodilatatie
Plaatsing van een percutane endoscopische gastrostomie (PEG)
Meerdere tandextracties
Vasculaire en algemene chirurgie
Alle grote operaties (met een duur van langer dan 45 minuten)
Laag (Ernstig bloedingsrisico na 2 dagen – 0 tot 2%)
Cholecystectomie
Abdominale hysterectomie
Gastro-intestinale endoscopie ± biopsie, enteroscopie, gal/pancreas stent zonder sfincterotomie, endoscopie zonder « fine-needle aspiration »
Inbrengen van een pacemaker en hartdefibrillator of elektrofysiologisch onderzoek
Enkelvoudige tandextractie
Ingreep op het niveau van de carpale tunnel
Vervanging van knie/heup en chirurgie ter hoogte van de schouders/voet/hand en artroscopie
Dilatatie en curettage
Wegsnijden van huidkanker
Buikwandbreuk
Hemorroïdectomie
Okselklierdissectie
Hydrokele
Chirurgie voor cataract en ingreep aan de ogen anders dan cataract
Niet-coronaire angiografie
Bronchoscopie ± biopsie
Verwijderen van een centraal veneuze katheter
Biopsies op het niveau van de huid/milt/prostaat/schildklier/borsten/lymfeklieren

De voorstellen van de deskundige worden door de jury in tabelvorm weergegeven.

Peri-operatief management van patiënten die een behandeling krijgen met	
VKA	NOAC
Onderbreking	
<p>Grote ingreep: een onderbreking wordt gewoonlijk aanbevolen om de bloedingsrisico's te minimaliseren.</p> <p>Kleine ingreep: Er wordt aanbevolen de behandeling niet te onderbreken.</p> <p>De kleine ingrepen (tandheelkundige ingrepen, kleine dermatologische en oftalmische ingrepen) → zeer laag bloedingsrisico, vaak beperkt en onder controle door middel van lokale hemostatische middelen.</p> <p>Kleinere tandheelkundige ingrepen → VKA voortzetten + lokaal pro-hemostatisch middel. → mogelijk om VKA stop te zetten 2 tot 3 dagen voor de ingreep.</p> <p>Kleinere dermatologische ingrepen → VKA behandeling niet stopzetten. Daarentegen moet men ervoor zorgen lokale hemostatische maatregelen te nemen.</p> <p>Cataract operatie → VKA niet stopzetten.</p>	<p>Bij patiënten die kleinere ingrepen moeten ondergaan kan worden aangeraden om, net zoals bij de VKA, de antistollingsbehandeling voort te zetten.</p> <p>Echter, deze gegevens werden niet geverifieerd door klinische studies.</p>

Termijn	
<p>Varieert in functie van de farmacodynamische eigenschappen van de VKA en de tijd nodig voor de regeneratie van de vitamine-K afhankelijkke stollingsfactoren.</p> <p>Halfwaardetijd van</p> <ul style="list-style-type: none"> • acenocoumarol = 8 tot 11 uur • warfarine = 36 tot 42 uur • fenprocoumon = 96 tot 104 uur <p>Bijvoorbeeld voor warfarine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tijd nodig om een “normale” hemostase te bekomen: minstens 5 dagen. • Deze termijn kan langer zijn bij sommige patiëntencategorieën (oudere patiënten). • Voor kleinere interventies, waar het bloedingsrisico geringer is, kan een korter tijdsinterval worden voorgesteld want het uiteindelijke doel is het bekomen van een INR waarde tussen 1,5 en 1,8 voor de procedure. 	<p>Bij patiënten behandeld met dabigatran etexilaat is de termijn nodig om niet langer een antistollend effect te hebben, gebaseerd op 3 factoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de halfwaardetijd van dabigatran • de status van de nierfunctie • de planning van de ingreep <p>De EU-SmPC vermeldt voor:</p> <p>een <u>normale nierfunctie</u> ($CL_{CR} > 80$ mL/minuut), de $T_{1/2}$ van dabigatran is 13 uur,</p> <p>→ stopzetten 2 dagen voor een ingreep met hoog bloedingsrisico en</p> <p>→ 24 uur zou voldoende zijn voor een ingreep met een standaard risico.</p> <p>een <u>licht gewijzigde nierfunctie</u> (CL_{CR} tussen 50 en 80 mL/minuut),</p> <p>→ stopzetten 2 tot 3 dagen voor een grote ingreep</p> <p>→ 1 tot 2 dagen voor een standaard ingreep.</p> <p>Voor patiënten met een <u>CL_{CR} tussen 30 en 49 mL/minuut</u>,</p> <p>→ stopzetten 4 dagen voor een ingreep met hoog bloedingsrisico en</p> <p>→ minstens 48 uur voor een standaard ingreep.</p> <p>Een recente studie toonde aan dat een residuele plasmaconcentratie van < 30 ng/mL voldoende is om de operatie te laten doorgaan. Dit vereist uiteraard het gebruik van een specifieke test waarmee de plasmaconcentratie van dabigatran kan worden ingeschat.</p>
	<p>Bij patiënten behandeld met rivaroxaban of apixaban bevelen de overeenstemmende EU-SmPC aan om:</p> <p>→ de antistollingsbehandeling stop te zetten minstens 24 uur voor de ingreep.</p> <p>→ Rekening houdend met de farmacokinetische eigenschappen van de verbindingen zal een langere termijn ongetwijfeld nodig zijn voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Er bestaan echter momenteel geen gegevens over dit onderwerp.</p> <p>Net zoals voor dabigatran suggereert een recente publicatie dat een invasieve ingreep kan worden uitgevoerd op een veilige manier indien de plasmaconcentratie van rivaroxaban < 30 ng/mL bedraagt. Voor deze kwantitatieve evaluatie is uiteraard eveneens het gebruik van een specifieke test nodig.</p>

Opnieuw starten	
<ul style="list-style-type: none"> • VKA terug starten ongeveer 12 tot 24 uur na de chirurgie ('s avonds of de volgende ochtend, wanneer orale inname mogelijk is) • en wanneer de hemostase opnieuw adequaat geworden is. 	<p>Geen zeer duidelijke aanbevelingen over het terug opstarten van de behandeling met NOAC</p> <p>Eén benadering suggereert terug op te starten</p> <p>→ 24 uur na de ingreep indien dit een ingreep met een laag bloedingsrisico was</p> <p>→ 48 tot 72 uur voor ingrepen met een groter bloedingsrisico.</p>

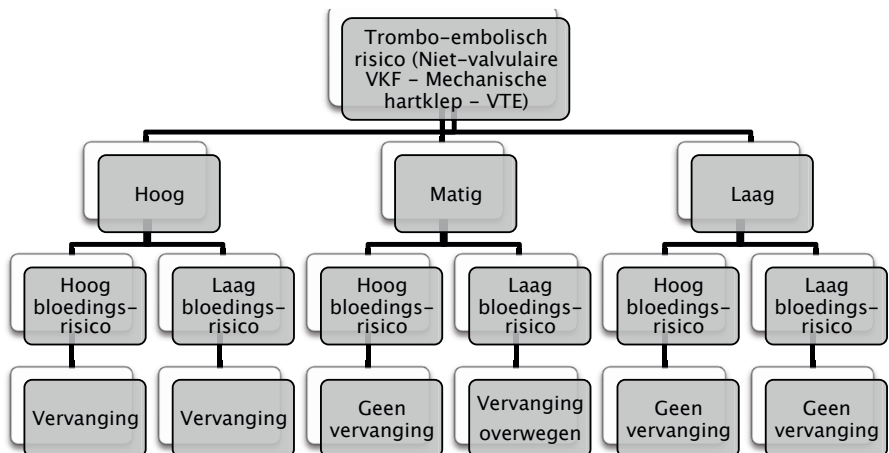
Vervanging door heparine tijdens de onderbreking van de VKA behandeling

• Hoogrisicopatiënten → subcutaan therapeutische doses van LMWH.
(Dit regime wordt geassocieerd met een lage incidentie van atherotrombotische voorvallen (1-2%))

• De strategie voor patiënten met een matig risico werd niet goed gedetermineerd. Rekening moet worden gehouden met de individuele criteria van de patiënt evenals de criteria eigen aan de interventie. Bij patiënten die behoren tot de groep met matig risico die een ingreep met matig bloedingsrisico moeten ondergaan, zou vervanging door een ander product moeten worden voorgesteld.

• Voor patiënten met een laag risico van trombo-embolie, is vervanging niet nodig tijdens de onderbreking van de VKA behandeling.

Een beslisboom wordt hieronder voorgesteld.



Suggestie voor vervangingsstrategie door behandeling met heparine in een peri-operatieve context bij patiënten voorafgaand behandeld met VKA. Deze gegevens zijn gebaseerd op het trombo-embolisch risico dat eigen is aan de patiënt evenals op het bloedingsrisico dat samenhangt met de ingreep. Aangepast van Spyropoulos et al. Blood 2012

Tabel 5 (zie pag. 29) geeft de gegevens van de stratificatie van het trombo-embolisch risico weer bij patiënten die antistollingsmiddelen gebruiken in de peri-operatieve periode.

- Bij patiënten met chronische voorkamerfibrillatie is de stratificatie van het risico van trombo-embolische voorvallen gebaseerd op de CHADS₂-score die gevalideerd is in niet peri-operatieve situaties en die veel wordt gebruikt. Hij kan worden toegepast op het peri-operatief niveau (zie Tabel 5).
- Voor patiënten die drager zijn van een mechanische hartklep is de stratificatie van het risico gebaseerd op het type klep en de positie ervan. Een hoog, matig en laag risico van atherotrombotische voorvallen en van trombose op de klep verwijst naar een risico van > 10%/jaar, 5 tot 10%/jaar en < 5%/jaar, respectievelijk, indien geen antistolling (zie Tabel 5).
- Tenslotte, bij patiënten met VTE hangt de stratificatie van het risico voornamelijk af van het tijdsinterval tussen de VTE en de chirurgie, terwijl de classificatie tussen de groepen met een hoog, matig of laag risico grotendeels willekeurig is (zie Tabel 5). De bezorgdheid bij deze classificatie komt voort uit het feit dat dit niet prospectief werd geverifieerd omdat de gegevens ontbreken. Artsen moeten vooral deze aanbevelingen in overweging nemen als een initiële richtlijn waarop ze kunnen steunen om beslissingen te nemen over de noodzaak van een vervangingsbehandeling die kan worden aangepast volgens de bijzondere omstandigheden van elke patiënt.

Peri- en post-operatief management van heparine als antistollingsmiddel voor de vervangingsbehandeling

Er zijn geen goede aanbevelingen inzake de te gebruiken dosering. Het type heparine (LMWH of UFH), de intensiteit van de behandeling en de duur tijdens dewelke de heparine zal worden toegediend, zal een invloed hebben op de beslissing.

- Bij patiënten die **UFH** krijgen als antistollingsbehandeling voor de vervanging, wordt aanbevolen om de **behandeling 4 tot 6 uur voor de ingreep stop te zetten**.
- Daarentegen, voor patiënten die pre-operatief therapeutische doses **LMWH** krijgen, moet de laatste subcutane toediening gebeuren **24 uur voor de chirurgische ingreep**.
- Het opnieuw opstarten van de behandeling met LMWH zal gebeuren **24 uur na een operatie met een laag of matig bloedingsrisico**.
- Echter, indien de operatie wordt beschouwd als een ingreep met een **hoog bloedingsrisico**, zal het heropstarten van de LMWH gebeuren **48 tot 72 uur na de chirurgische ingreep**.

8.3. De biologische parameters die moeten opgevolgd worden? (Wanneer starten en hoe lang opvolgen?)

De jury merkt op dat geen enkele term met betrekking tot biologische of therapeutische monitoring in de zoekvergelijking werd opgenomen.

Voor de monitoring van de VKA verwijst de jury naar de bijlagen van de consensusvergadering 'Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg' van 10 mei 2012.

De aanbevelingen afkomstig uit het literatuuroverzicht en het advies van de deskundigen inzake therapeutische monitoring van anticoagulatie worden samengevat in onderstaande tabel, gerangschikt volgens type molecule.

Tabel 7: Biologische monitoring van antistollingsbehandelingen

	TYPE MONITORING	FREQUENTIE VAN MONITORING EN INDICATIES	OPMERKINGEN	STERKTE VAN DE AANBEVELING/ NIVEAU VAN BEWIJSKRACHT
LMWH	Chromogene anti-Xa test	<p>Monitoring niet noodzakelijk bij de meeste patiënten Uitzondering: obesitas</p> <p>Geen voordeel door monitoring bij dalteparine</p>	Vaag verband tussen verhoogde waarden van anti-Xa activiteit en bloedingsrisico	Expert opinion
NOAC		<p>Monitoring nutteloos. Dosering in verschillende acute klinische situaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recidief van trombotische of hemorragische episoden - Voor elke invasieve procedure of spoedchirurgie (laatste toediening binnen 24 uur of meer in geval van $CL_{CR} < 50$ mL/minuut) - Voor het opstarten van een fibrinolytische behandeling voor ischemisch CVA - In geval van vervanging van een antistollingsmiddel door een ander - Bij patiënten met risicofactoren (leeftijd, nier- en/of leverinsufficiëntie, medicamenteuze interacties) - Patiënten met extreme BMI's 	Impact op routine coagulatietesten met een maximaal effect wanneer de plasmapiëk wordt bereikt (2 tot 4 uur na toediening in functie van de molecule). Het is dus essentieel om de termijn die is verstreken sinds de laatste inname te kennen.	Expert opinion

DABIGATRAN NOAC	Nierfunctie (Cockroft)	Jaarlijkse controle indien: - gewijzigde nierfunctie (<30-50 mL/minuut) - leeftijd > 75 jaar (EMA)		
	Geactiveerde cefalinetijd (ACT/APTT)	Test gesuggereerd om de relatieve intensiteit te bepalen van antistolling onder dabigatran. De cefalines die momenteel op de markt zijn, tonen verschillende sensibiliteiten voor dabigatran. Elk laboratorium moet zich dus bewust zijn van de sensibiliteit van de cefaline die het gebruikt en moet zijn eigen drempels definiëren voor de resultaten, of ze uitgedrukt worden in termen van tijd (sec) of van ratio.	Beperkte sensibiteit en bijzondere gevoelig voor pre-analytische en biologische variabelen. Geen lineaire relatie tussen de ACT/APTT en de plasmaconcentratie. Geen correlatie tussen de verlenging van de ACT/APTT en het bloedingsrisico.	Expert opinion
	Trombinetijd (TT) en verdunde trombinetijd (dTT)	In geval van normaal TT sluit men een klinisch relevant antistollingseffect van dabigatran uit. Aangezien TT te gevoelig is voor dabigatran, ontstond de noodzaak om een nieuwe gestandaardiseerde en gekalibreerde test te ontwikkelen. Het op punt stellen van verdunde trombinetijd (dTT) gekalibreerd met de normen van dabigatran laat toe een lineair verband te zien tussen de toegediende dosis en de respons van de test, en dus een nauwkeurige kwantificatie van de plasmaconcentraties.	TT wordt niet beïnvloed door het tekort aan stollingsfactoren (behalve een tekort aan fibrinogeen), noch door de aanwezigheid van lupusanticoagulans (LAC), noch door de verhoging van FVIII binnen inflammatoire contexten. Nochtans blijft hij gevoelig voor analytische variabelen wat standaardisatie moeilijk maakt. Deze testen blijven echter gevoelig voor de aanwezigheid van inhibitoren zoals heparines of hirudine. Het is dus aan te raden om bijzonder waakzaam te blijven bij het aanraden van het gebruik van deze moleculen aan te raden, met name bij een switch heparine/hirudine naar dabigatran.	Expert opinion

RIVAROXABAN EN APIXABAN NOAC	Leverfunctie	Controles op regelmatige intervallen want risico van stijging van de γ GT en van de transaminasen, van LDH en van de alkaline-fosfatasen.		Sterke aanbeveling GRADE onbekend
	Protrombinetijd/ Quick (PTT/QT)	De verschillende reagentia van de protrombinetijd vertonen een verschillende sensibele voor rivaroxaban en apixaban.	Rivaroxaban: Het ISTH beveelt het gebruik van PTT/QT aan om de relatieve intensiteit van de antistolling te ramen, maar herinnert er aan dat de PTT/QT geen kwantificatie mogelijk maakt van de plasmaconcentraties van rivaroxaban. Bovendien heeft PTT/QT vaak een zwakke sensibele, een grote inter-reactieve variabiliteit, en een slechte correlatie met LC-MS/MS. Apixaban: De PTT/QT kan volledig normaal zijn voor de reeks therapeutische concentraties en kan het de arts slechts informatie geven over een eventueel gebruik van de behandeling (indien het reagens voldoende gevoelig is), maar absoluut niet over de plasmaconcentratie.	Expert opinion
	Chromogene anti-Xa test	Deze testen zijn niet in alle centra beschikbaar waardoor de behandeling van patiënten in urgente situaties bemoeilijkt wordt.	Rivaroxaban: Goede correlatie met de LC- MS/MS voor de concentraties > 30 ng/mL. Boven 30 ng/mL wordt dosering door LC-MS/MS aanbevolen. Apixaban: geen gegevens met betrekking tot de correlatie tussen de chromogene test en de LC-MS/MS.	Sterke aanbeveling GRADE onbekend

8.4. Mogelijke factoren / interventies om de therapietrouw en de gebruiksveiligheid te verbeteren?

De jury betreurt dat bij het doorzoeken van de literatuur geen enkele zoekterm werd gebruikt die verwijst naar therapietrouw, veiligheid bij gebruik, gebruiksgemak, en levenskwaliteit.

Op basis van het advies van deskundigen stelt de jury voor dat bij de keuze van de behandeling ook rekening zal worden gehouden met het vermogen van de patiënt om een aangepaste opvolging te realiseren. Daarom moet zo snel mogelijk duidelijke, volledige en aangepaste documentatie worden bezorgd aan de patiënt opdat hij ook, in de mate van het mogelijke, zou kunnen deelnemen aan het therapeutische beslissingsproces.

Voor patiënten behandeld met VKA verwijst de jury naar de bijlagen van de voorgaande consensusvergadering "Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg" van 10 mei 2012.

Voor de patiënt behandeld met VKA, verloopt een correcte anticoagulatie via de educatie van de patiënt en een nauwgezet management van de registratie en de opsporing van de labiele INR-waarden.

Aangezien de antistollingsklinieken hun doeltreffendheid hebben bewezen door een betere Time in Therapeutic Range (TTR), wordt opvolging van de patiënt in een referentiecentrum aanbevolen (sterke aanbeveling, GRADE onbekend – *de kwaliteit van de systematische review werd niet geëvalueerd, en evenmin de kwaliteit van de opgenomen primaire reviews*).

Voor patiënten die een intensieve monitoring nodig hebben (INR tussen 3,0 en 4,5) kan computergeassisteerde monitoring worden voorgesteld (zwakke aanbeveling, expert opinion).

In functie van de hulpmiddelen en de toestemming van de patiënt, wordt zelfmonitoring door de patiënt door middel van « Point of care »-testen aanbevolen, voor zover een aangepaste educatieve opvolging kan worden aangeboden door een gekwalificeerde professionele zorgverlener (sterke aanbeveling, GRADE C).

Voor een betere therapietrouw kan de voorkeur worden gegeven aan een behandeling met LMWH. Ze zijn minder duur, maar er moet rekening worden gehouden met de kosten van de toediening door een thuisverpleegkundige (zwakke aanbeveling, GRADE C).

Voor de patiënt behandeld met NOAC wordt aanbevolen om de nodige informatie te geven teneinde therapietrouw te bevorderen en duidelijkheid te verschaffen zowel

over de risico's die samenhangen met onderbreking van de behandeling als over de waarschuwingssignalen in geval van bloeding (sterke aanbeveling, GRADE C).

Aangezien voor de meeste patiënten behandeld met NOAC geen therapeutische monitoring nodig is, is het de taak van de voorschrijvende arts om er zich van te vergewissen dat metingen worden uitgevoerd om zeker te kunnen zijn van de therapietrouw (sterke aanbeveling, expert opinion).

Bij afwezigheid van bewijskrachtige gegevens spreekt de jury zich niet uit over de doeltreffendheid van het gebruik van elektronische pillendoosjes om therapietrouw te bevorderen.

Compressiekousen

Het voorschrijven van compressiekousen krijgt de voorkeur over intermitterende compressiehulpmiddelen gezien de kosten en de aanvaardbaarheid van deze laatste (sterke aanbeveling, GRADE C).

Voor dezelfde redenen van aanvaardbaarheid en financiële toegankelijkheid wordt de voorkeur gegeven aan het voorschrijven van compressiekousen in plaats van langere compressiekousen (sterke aanbeveling, expert opinion).

Volgende strategieën worden gesuggereerd om zich te vergewissen van een adequaat gebruik en therapietrouw van compressiekousen: consultatie bij de voorschrijvende arts na 6 maanden of bezoek van de thuisverpleegkundige (zwakke aanbeveling, GRADE C).

Bij ernstig oedeem, spataders of om patiëntspecifieke redenen kunnen de kousen worden vervangen door elastische verbanden en/of korte rek windel/zwachtel, of zelfs superpositie van verbanden met name in geval van zweren (zwakke aanbeveling, GRADE C).

Bij jonge sportbeoefenaars raadt men het dragen van een elastische compressiekous aan die aangepast is aan het sporten bij intensieve of langdurige inspanningen (zwakke aanbeveling, GRADE C).

VII. ALGEMEEN BESLUIT

Zie aparte folder.

VIII. SLOTOPMERKINGEN VAN DE JURY

Artsen en apothekers moeten de mogelijke interacties tussen de door de patiënt genomen behandeling en eender welke medicatie, ook zelfmedicatie, kunnen herkennen en identificeren. Dit zal de facto gebeuren door een doorgedreven medicamenteuze anamnese en door een dialoog tussen de zorgverlener en de patiënt. Ook andere aangehaalde zorgverleners dienen er aandacht voor te hebben.

Tools om deze interacties vlot te kunnen opsporen en die rekening houden met o.a. de nierfunctie in de gehomologeerde elektronische medische dossiers zijn daarom noodzakelijk.

Gezien hun potentiële interacties meent de jury dat de NOAC, zoals VKA, best enkel voorgeschreven worden door artsen die deze geneesmiddelen goed kennen.

Zoals bij alle aandoeningen en behandelingen met (groot) risico op neveneffecten en interacties, dient bij de behandeling en de preventie van VTE

- de patiënt centraal te staan bij de keuze van behandeling en de opvolging ervan. Een goede (vertrouwens)relatie en samenwerking arts-patiënt (en ‘andere zorgverleners’-patiënt) is dan ook essentieel.
- en is een optimale samenwerking en communicatie tussen de behandelende zorgverleners, artsen (huisarts en ziekenhuisarts), kinesitherapeuten, verpleegkundigen en apothekers van uitermate groot belang.

Gezien het belang van elastische compressiekousen in de behandeling van DVT en bij de preventie en behandeling van het postflebitis syndroom zouden de juryleden graag een tegemoetkoming van het RIZIV zien in de kosten van deze compressiekousen voor deze indicaties (sterke aanbeveling).