



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## Antitrombotisch beleid

# Inhoudsopgave

Antitrombotisch beleid	1
Inhoudsopgave	2
Preventie VTE	3
Start van tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen trombose	4
Keuze en duur van tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen	7
Besluitvorming over tromboseprofylaxe bij polytrauma patiënten	40
Tromboseprofylaxe bij electieve rugchirurgie	44
Tromboseprofylaxe bij arthroscopische ingreep van de knie	49
Preventie trombose bij gipsen en onderste extremiteit letsel	52
De optimale preventieve behandeling voor symptomatische veneuze trombo-embolie voor opgenomen patiënten met een acute medische (hierna te noemen niet-chirurgische) aandoening	55
Optimale profylaxe voor symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) voor chirurgische patiënten	70
Tromboseprofylaxe bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct/ hersenbloeding)	79

## Preventie VTE

Deze module is onderverdeeld in submodules, zie hieronder.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-04-2016

Laatst geautoriseerd : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

# Start van tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen trombose

## Uitgangsvraag

Wat is het optimale tijdstip om tromboseprofylaxe te starten rondom grote orthopedische/ traumatologische ingrepen?

## Aanbeveling

Kies bij grote orthopedische ingrepen (THP,TKP, HF) en het gebruik van LMWH voor een postoperatieve start (tenminste zes uur na de ingreep).

Kies bij het gebruik van DOAC voor de in de geneesmiddelen tekst geadviseerde termijn. Zie het tabblad overwegingen voor nadere toelichting.

Geef patiënten die preoperatief geïmmobiliseerd zijn en uitgesteld worden geopereerd preoperatief tromboseprofylaxe (laatste gift LMWH > 12 uur preoperatief).

## Inleiding

Totale heup arthroplastiek (THP) en totale knie arthroplastiek (TKP) behoren tot de meest succesvolle grote orthopedische operaties en worden in toenemende mate wereldwijd toegepast. Het risico op VTE na grote orthopedische operaties is het hoogst van alle chirurgische ingrepen. Het risico is het hoogst na THP en operatie voor heupfractuur (HF).

Naar analogie van de ACCP richtlijn (2012) wordt in deze richtlijn op symptomatische trombose gefocust. Het risico op symptomatische DVT na THP,TKP en heupfractuur zonder profylaxe wordt geschat op 1,8% en het risico op een symptomatische longembolie op 1% in de eerste 7 tot 14 dagen postoperatief (ACCP 2012). Het cumulatieve postoperatieve risico op VTE zonder profylaxe na 35 dagen is 4,3% (DVT 2,8%, longembolie 1,5%).

Er is een grote overlap in het bewijs voor de meest onderzochte grote orthopedische/ traumatologische ingrepen (THP,TKP HF), derhalve is er grote overlap in de teksten voor de betreffende ingrepen in deze module. Deze adviezen kunnen mogelijk ook geëxtrapoleerd worden naar andere grote orthopedisch/ traumatologische ingrepen waarover minder bewijs bestaat. Te denken valt aan distale femur fractuur/ osteotomie en osteotomie/ fractuur van de proximale tibia.

## Start tromboseprofylaxe

In Nederland wordt inmiddels de tromboseprofylaxe in de overgrote meerderheid van de ziekenhuizen postoperatief gestart, dit was niet altijd het geval, tien jaar geleden werd in Nederland vrijwel uitsluitend nog preoperatief gestart. Het bloedingsrisico is sterk verbonden met het tijdstip waarop de tromboseprofylaxe wordt geïnitieerd. Naar schatting 75% van het postoperatief bloedverlies vindt plaats gedurende de eerste 6 uur na de ingreep.

## Conclusies

<b>Geen GRADE</b>	<p>Het is mogelijk dat preoperatief (&gt;12uur) starten en postoperatief starten (12 tot 24 uur) van LMWH niet leiden tot een verschillend risico op DVT en ernstige bloedingen.</p> <p><i>Bronnen (Strebel, 2002)</i></p>
-------------------	--

<b>Geen GRADE</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat perioperatief (minder dan vier uur preoperatief of minder dan vier uur postoperatief) leidt tot hoger risico op het optreden van bloedingen dan postoperatief of preoperatief starten.</p> <p><i>Bronnen (Strebel, 2002)</i></p>
-------------------	---

## Samenvatting literatuur

In een systematische review werd er geen statistisch significant verschil in DVT-incidentie gevonden (bij preoperatieve start: 19,2% en bij postoperatieve start 14,4%), noch in de incidentie van ernstige bloedingen (bij preoperatieve start: 1,4% en bij postoperatieve start 2,5%) bij pre-(>12 uur) en postoperatieve (12 tot 48 uur) start van LMWH. Wel werden meer ernstige bloedingen (5 tot 7%) gezien bij een perioperatieve start (twee uur preoperatief tot <=4 uur postoperatief) dan bij een pre- (>12 uur) of postoperatieve (12 tot 24uur) start (1 tot 3%) (Strebel, 2002).

Het is voor deze paragraaf van de ACCP richtlijn niet duidelijk of er systematisch naar literatuur gezocht is, en er is geen systematische beschrijving (of tabellen) van de literatuur beschikbaar. De conclusies voor deze module kunnen daardoor niet worden gegradeerd aan de hand van de GRADE systematiek.

## Zoeken en selecteren

Deze module is overgenomen uit de ACCP richtlijn (2012). Op basis van expert opinion en de bij de werkgroep bekende literatuur zijn de overwegingen aangepast.

## Overwegingen

De auteurs van de beschreven studie concluderen dat preoperatief starten niet effectiever is dan postoperatief starten en dat er wel een trend is te zien dat perioperatief starten wellicht iets effectiever is maar dat dit geheel teniet wordt gedaan door een sterk verhoogd bloedingsrisico. Deze aanbevelingen werden gedaan op basis van indirecte vergelijkingen van venografisch aangetoonde asymptomatische trombose. Het is onbekend of deze conclusies overeind blijven indien gekeken wordt naar een directe vergelijking op basis van symptomatische eindpunten. Een 12 tot 24 uur postoperatieve start komt overeen met in de meeste gevallen een eerste gift de ochtend na de operatie. In veel ziekenhuizen wordt traditioneel gekozen voor het geven van de profylaxe tussen grofweg 18.00 en 22.00. Indien het praktischer is om voor en dergelijke strategie te kiezen lijkt het in ieder geval wenselijk niet eerder dan zes uur na het einde van de operatie te starten met farmacologische profylaxe (NICE,

2010). Deze aanbeveling kan verschillen van wat de fabrikant in de geneesmiddelen tekst heeft geadviseerd.

Bovengenoemde conclusies betreffen profylaxe met een LMWH. Voor DOACs geldt dat ze universeel postoperatief gestart worden. In het algemeen geldt dat hoe korter gestart na het sluiten van de wond, hoe effectiever (minder VTE) maar minder veilig (meer bloedingen). Fondaparinux wordt doorgaans zes tot acht uur postoperatief gestart, in een studie werd er overigens geen verschil gevonden in effectiviteit alsmede bloedingsrisico indien fondaparinux zes tot acht uur postoperatief werd gestart of indien 12 tot 24 uur postoperatief gestart werd (Colwell, 2006). Dabigatran wordt één tot vier uur postoperatief gestart in een gereduceerde dosis, rivaroxaban zes tot tien uur postoperatief (indien er geen actief bloedverlies meer is) en apixaban 12 tot 24 uur postoperatief. Bij het gebruik van DOACs wordt geadviseerd om deze door de fabrikant opgestelde en/of in trials geëvalueerde richtlijnen te gebruiken.

Bij patiënten die preoperatief geïmmobiliseerd zijn en uitgesteld worden geopereerd (heupfractuur) is het te adviseren om preoperatief al te starten met tromboseprofylaxe, de laatste gift LMWH dient dan >12 uur preoperatief gegeven te worden.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-04-2016

Laatst geautoriseerd : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

## Referenties

- Strebel N, Prins M, Agnelli G, et al. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med.* 2002;162(13):1451-1456.
- Colwell CW Jr, Kwong LM, Turpie AG, et al. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty.* 2006;21(1):36-45.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. Venous thromboembolism: reducing the risk. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. 2010.

# Keuze en duur van tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen

## Uitgangsvraag

Wat is de optimale vorm en duur van tromboseprofylaxe na grote orthopedische/ traumatologische ingrepen?

## Aanbeveling

Gebruik tromboseprofylaxe (farmacologisch danwel mechanisch) bij patiënten na een totale heup arthroplastiek, totale knie arthroplastiek of na heupfractuur chirurgie.

Gebruik bij **patiënten die een totale heupprothese of totale knieprothese operatie** ondergaan bij voorkeur een LMWH. Als alternatief kunnen evenwaardig apixaban, dabigatran, fondaparinux of rivaroxaban, worden gebruikt. Overweeg mechanische profylaxe toe te voegen aan farmacologische tromboseprofylaxe.

Gebruik bij **patiënten die een operatie voor heupfractuur** ondergaan bij voorkeur een LMWH. Als alternatief kan fondaparinux worden gebruikt. Overweeg mechanische profylaxe toe te voegen aan farmacologische.

Overweeg bij patiënten met een hoog risico op bloedingscomplicaties mechanische profylaxe (bij voorkeur een mobiel intermitterende pneumatische compressie apparaat).

Continueer farmacologische tromboseprofylaxe na grote orthopedische en traumatologische ingrepen voor een duur van tot 28-35 dagen na de operatie.

Voor situaties waarin de patiënt preoperatief reeds voor een andere indicatie een VKA of een DOAC gebruikt, wordt verwezen naar de module peri-operatief beleid VKA of de module peri-operatief beleid DOACs (zie gerelateerde modules).

Acetylsalicylzuur, vitamine K antagonisten, gegradueerde compressiekousen en voetpompen worden niet aanbevolen als monotherapie in de tromboseprofylaxe bij grote orthopedische ingrepen.

## Inleiding

Het risico op symptomatische VTE na grote orthopedische ingrepen wordt geschat op 2,8% na 14 dagen (ACCP, 2012). In de drie weken daarna treden zonder profylaxe nog in 1,5% van de patiënten een VTE op waarmee het cumulatieve risico na 35 dagen wordt geschat op 4,3% (ACCP, 2012). In de meeste ziekenhuizen in Nederland is het gebruikelijk om farmacologische tromboseprofylaxe te gebruiken na grote orthopedische/traumatologische ingrepen hierbij wordt het meest gekozen voor een LMWH maar fondaparinux en DOACs worden ook regelmatig voorgeschreven. Er wordt nauwelijks gebruik gemaakt van vitamine K antagonisten. In Nederland wordt doorgaans acenocoumarol gebruikt terwijl internationaal in trials doorgaans warfarine het gebruikte middel is.

Mechanische methoden worden in Nederland nauwelijks (IPC en voetpomp) of weinig (compressiekousen) toegepast voor de preventie van trombose na grote orthopedische/ ingrepen en heupfractuur chirurgie. Deze methode heeft tot doel om de veneuze stasis in de benen te verminderen en daarmee het tromboserisico. Er zijn drie typen te onderscheiden: gegradueerde compressiekousen, intermitterende pneumatische compressie en de veneuze voetpomp. Het evidente voordeel is dat deze modaliteiten geen verhoging van het perioperatieve bloedingsrisico geven; voor intermitterende pneumatische compressie (IPC, kuitpomp) en de veneuze voetpomp zijn de lage compliantie en de slechte toepasbaarheid na ontslag uit het ziekenhuis duidelijke nadelen. Het voorkomen van huidcomplicaties is een ander nadeel hoewel onduidelijk is hoe vaak dit voorkomt. In Nederland is het gebruikelijk om tromboseprofylaxe na grote orthopedische/ traumatologische zoals THP, TKP en HF ingrepen te continueren voor een periode van vier tot zes weken.

Op dit moment zijn drie DOACs opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS) voor de indicatie voorkoming van veneuze trombo-embolie na heup- of knie vervangende operaties: dabigatran (sinds 2008), rivaroxaban (sinds 2008) en apixaban (sinds 2011). Edoxaban is tijdens het schrijven van deze richtlijn nog niet op de Nederlandse markt voor deze indicatie, studies naar dit middel worden daarom niet toegevoegd aan de systematische literatuuranalyse. De DOACs zijn nieuw ten opzichte van de vorige CBO richtlijn. De plaats van DOACs als profylacticum na orthopedische ingrepen dient bepaald te worden ten opzichte van andere, gangbare farmacologische tromboseprofylaxe.

Daarnaast leeft bij orthopedisch chirurgen op dit moment de vraag of volstaan kan worden met het relatief goedkope middel acetylsalicylzuur als tromboseprofylacticum na heup- of knieprothesen. Een uitgebreide analyse van literatuur is daarom gerechtvaardigd. Interessant is dat de ACCP in 2012, op basis van hetzelfde bewijs (PEP trial), nu acetylsalicylzuur wel aanbeveelt als monotherapie, terwijl dit in het verleden niet werd aanbevolen (acetylsalicylzuur is een doorgaans minder effectief profylacticum dan LMWH en leidt mogelijk niet tot minder bloedingen).

## Conclusies

### *Profylaxe tien tot 14 dagen*

<b>Matig GRADE</b>	Het gebruik van LMWH voor tien tot 14 dagen verlaagt het risico op het optreden van VTE ten opzichte van placebo na grote orthopedische en traumatologische ingrepen.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	--

<b>Matig GRADE</b>	Het effect op ernstige bloedingen van tien tot 14 dagen LMWH in vergelijking met placebo voor patiënten na grote orthopedische en traumatologische ingrepen op het risico kon niet worden aangetoond noch uitgesloten.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	---

### *Verlengde profylaxe*



<b>Hoog GRADE</b>	Verlengde profylaxe tot 35 dagen postoperatief met LMWH verlaagt de incidentie van VTE na grote orthopedische en traumatologische ingrepen ten opzichte van placebo. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	---

<b>Hoog GRADE</b>	Verlengde profylaxe tot 35 dagen postoperatief met LMWH verhoogt het risico op ernstige bloedingen na grote orthopedische en traumatologische ingrepen niet. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	---

### Vitamine K antagonist vs. geen profylaxe of LMWH na heup of knie vervangende operatie of heupfractuur *Vitamine K antagonist vs. placebo*

In acht RCT's (703 patiënten) werden vitamine K antagonist vergeleken met placebo bij hoofdzakelijk heupfractuur patiënten. Het risico op longembolie werd gereduceerd met bijna 80% (RR 0,21 95%-BI 0,08 tot 0,53) hoewel dit was gebaseerd op maar 32 events. Het risico op grotendeels symptomatische DVT (afgeleid van asymptomatische DVT) werd gereduceerd met meer dan 50% (RR 0,45 95%-BI 0,32 tot 0,62). Het gebruik van VKA was geassocieerd met een trend naar meer bloedingen (RR 1,50 95%-BI 0,92 tot 2,43), al was er aanzienlijke variabiliteit in definitie van bloedingen.

De ACCP verwacht dat het gebruik van VKA (tien tot 14 dagen) resulteert in 18 (95%-BI: van 12 minder tot 21 minder) minder VTE per 1000 patiënten en 7 (95%-BI: van 1 minder tot 12 meer) meer ernstige bloedingen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische DVT werd met een niveau verlaagd naar matig gezien indirectheid (afgeleid van asymptomatische DVT). De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedingen werd met een niveau verlaagd gezien imprecisie (confidence interval bevat zowel een mogelijk positief als negatief effect).

### *LMWH vs. VKA*

Verschillende RCT's hebben het gebruik van LMWH vergeleken met vitamine K antagonist als initiële profylaxe bij THP en TKP (maar niet HF). Het betrof >9.000 patiënten. Er werd geen statistisch significant effect gevonden op de incidentie van longembolie (RR 0,68 95%-BI 0,22 tot 2,1). Bij het gebruik van LMWH werd wel een reductie in symptomatische DVT (afgeleid van asymptomatische DVT) gevonden (RR, 0,68; 95% BI, 0,6 tot 0,78)) ten koste van een toename in het aantal ernstige bloedingen (RR 1,56 95%-BI 1,23 tot 2,0). In deze trials werd LMWH doorgaans kort preoperatief gestart wat leidt tot een toename van het bloedingsrisico (zie ook module 'start tromboseprofylaxe'). Wanneer deze trials werden geëxcludeerd was er alleen nog sprake van een trend richting meer bloedingen met LMWH (RR 1,36 95%-BI 0,95 tot 1,96). De ACCP verwacht bij het gebruik van een LMWH in de initiële profylaxe na een grote orthopedische ingreep drie minder VTE per 1000 patiënten dan bij VKA en vier meer ernstige bloedingen.

De gradering van de bewijskracht is overgenomen uit de ACCP richtlijn. De bewijskracht voor symptomatische DVT en ernstige bloedingen is met twee niveaus verlaagd gezien inconsistentie (I2=50%) en indirectheid (symptomatische DVT werd afgeleid van asymptomatische DVT, voor bloedingen werd in de studies

enoxaparine kort na de ingreep (<12u) toegediend, dit wijkt af van de huidige praktijk).

### *Verlengde profylaxe*

Er is een grote RCT (>1200 patiënten) die het gebruik van LMWH vergeleek met het gebruik van VKA (INR2 tot 3) na THP voor een duur van zes weken. Er werd geen longembolie gezien in de LMWH-groep vs. vier van 636 patiënten in de VKA-groep. Er werd geen voordeel gezien voor het gebruik van VKA ten opzichte van LMWH op het optreden van symptomatische DVT (RR 1,35 95%-BI 0,7 tot 2,6). Wel werden er vier keer meer ernstige niet fatale bloedingen gevonden bij het gebruik van VKA ten opzichte van LMWH (RR 3,9 95%-BI 1,9 tot 8,1) Er waren twee doden in de VKA-groep waarvan een door een gastro-intestinale bloeding.

De gradering van de conclusies is overgenomen uit de ACCP richtlijn. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptoomatisch DVT is met een niveau verlaagd naar matig gezien imprecisie (betrouwbaarheidsinterval bevat zowel gunstig als ongunstig effect), de bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bloedingen is met een niveau verlaagd (rapportage van bloedingen was waarschijnlijk niet geblindeerd).

### *VKA vs. placebo*

<b>Matig GRADE</b>	Het gebruik van vitamine K antagonist voor tien tot 14 dagen verlaagt het risico op het optreden van DVT ten opzichte van placebo.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	---

<b>Matig GRADE</b>	Het gebruik van vitamine K antagonist voor tien tot 14 dagen verlaagt het risico op het optreden van longembolie ten opzichte van placebo.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	---

<b>Laag GRADE</b>	Het is mogelijk dat het gebruik van LMWH (tot 14 dagen) het risico op het optreden van DVT verlaagt ten opzichte van vitamine K antagonist  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	---

<b>Laag GRADE</b>	Het is mogelijk dat het gebruik van LMWH (tot 14 dagen) het risico op het optreden van bloedingen verhoogt ten opzichte van VKA.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-------------------	---

### *Extended LMWH vs. VKA*

<b>Matig GRADE</b>	Een voordeel van verlengde duur VKA ten opzichte van verlengde duur LMWH op symptomatische DVT kon worden aangetoond noch uitgesloten.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------------	---

<b>Matig GRADE</b>	VKA verhoogt het risico op ernstige bloedingen ten opzichte van LMWH in de verlengde profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
------------------------	--

### Fondaparinux vs LMWH en placebo (verlengde profylaxe) na heup of knie vervangende operatie of heupfractuur LMWH vs fondaparinux

Verschillende grote trials vergeleken fondaparinux (zes tot acht uur na sluiten van de wond) met LMWH (>12 uur voor of >12 uur na operatie) bij patiënten na een THP,TKP of HF. In de ACCP analyse werd ook een studie bij abdominale chirurgie geïnccludeerd omdat de relatieve effecten vergelijkbaar waren. Op deze manier werden >1000 patiënten geïnccludeerd.

De gepoolde resultaten lieten geen verschil zien in het optreden van symptomatische DVT (RR 1,31 (0,47 tot 3,7)) en longembolie (RR 1,32 (0,37 tot 4,74)) hoewel er een grote reductie werd gevonden in het optreden van asymptomatische DVT bij het gebruik van fondaparinux. Er was een substantiële toename in het optreden van bloedingen bij het gebruik van fondaparinux (RR 1,85 95%-BI 1,1 tot 3,11). Al werd er geen verschil gevonden in het optreden van ernstige niet-fatale bloedingen (RR 1,35 95% BI 0,89 tot 2,05). Fatale VTE was zeldzaam in beide groepen (fondaparinux 5/5049 en LMWH 6/5046) net als fatale bloedingen (fondaparinux 2 en LMWH 3).

De ACCP verwacht dat het gebruik van fondaparinux niet meer VTE voorkomt dan LMWH terwijl er mogelijk 9 (95%-BI: van 2 minder tot 25 meer) meer ernstige bloedingen per 1000 patiënten optreden (tabel 16 ACCP).

### *Verlengde profylaxe fondaparinux vs. placebo*

In een studie werden patiënten gerandomiseerd na een initiële periode van zes tot acht dagen fondaparinux. Het betrof 656 patiënten na een heupfractuur waarbij fondaparinux voor een additionele periode van 19 tot 23 dagen werd vergeleken met placebo. Er werd geen longembolie gezien in de fondaparinuxgroep vs 2 van 330 in de placebogroep. Er werd geen effect gevonden op de reductie in symptomatische DVT bij het gebruik van fondaparinux (RR 0,17 95%-BI 0,02 tot 1,39) alsmede op mortaliteit (RR 0,76 95%-BI 0,27 tot 2,16). Er werden zes ernstige bloedingen gezien in de fondaparinuxgroep vs geen in de placebogroep (RR 13,12 95%-BI 0,74 tot 231). De ACCP verwacht 12 minder (95%-BI van 15 minder tot 20 meer) VTE per 1000 patiënten bij het gebruik van fondaparinux ten opzichte van geen verlengde profylaxe maar ook 12 meer (95%-BI: van 1 minder tot 17 meer) ernstige bloedingen.

De bewijskracht is overgenomen uit de ACCP richtlijn. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en ernstige bloedingen werd met een niveau verlaagd naar matig, gezien imprecisie (de betrouwbaarheidsintervallen bevatten zowel een positief als negatief effect).

### *Fondaparinux vs. LMWH*

<b>Matig GRADE</b>	Een verschil in het risico op VTE met fondaparinux in vergelijking met LMWH kon worden aangetoond noch uitgesloten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
------------------------	--

<b>Matig GRADE</b>	<p>Het is mogelijk dat het risico op bloedingscomplicaties hoger is met fondaparinux in vergelijking met LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
--------------------	---

### Mechanische profylaxe na heup of knie vervangende operatie en heupfractuur

#### *Gegradueerde compressie kousen (GCS) vs. geen profylaxe*

Hoewel compressie kousen frequent gecombineerd worden met andere vormen van profylaxe zijn er weinig data betreffende het gebruik van gegradueerde compressie kousen (GCS) vs. geen profylaxe bij grote orthopedische chirurgie. In een systematische review (Hill, 2010) werden negen trials geïnccludeerd bij een verscheidenheid aan ingrepen (maar een trial met orthopedische patiënten). Er werd geen effect gevonden van GCS op het optreden van longembolie (RR 0,63 95%-BI 0,32 tot 1,125), hoewel er wel een effect werd gevonden van GCS op asymptomatische DVT ten opzichte van geen profylaxe (RR 0,51 95%-BI 0,36 tot 0,73) (Hill, 2010). In een studie van betere kwaliteit bij patiënten met een CVA werd er geen effect gevonden van GCP op symptomatische DVT (RR 0,92 95%-BI 0,77 tot 1,09) terwijl er vier keer meer huidcomplicaties werden gevonden (RR 4,02, 95%-BI 2,34 tot 6,91) tabel 10 ACCP (ACCP, 2012).

#### *Intermitterende pneumatische compressie (kuitpomp, IPC) en voetspomp vs. geen profylaxe*

In zeven RCT met >900 patiënten na arthroplastiek of HF werd mechanische profylaxe met een IPC (zes trials) of een voetspomp (één trial) vergeleken met geen profylaxe. De kwaliteit van de trials was laag en er waren aanwijzingen voor publicatie bias. Er werden verschillend apparaten gebruikt en compliantie werd zelden gerapporteerd. Er werd een risico reductie van >50% gevonden na TKP, THP, HF in longembolie (RR 0,4 95%-BI 0,17 tot 0,92) en DVT (RR 0,46 95%-BI 0,35 tot 0,61). De ACCP schat op basis van deze RR per 1000 patiënten 16 minder symptomatische VTE. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een effect op mortaliteit. (tabel 11 ACCP)

#### *Intermitterende pneumatische compressie (IPC) vs. VKA*

IPC werden vergeleken met VKA in >500 patiënten uit vier trials (THP, TKP) Er werden geen longembolie gevonden. Er was geen verschil in asymptomatische DVT voor IPC vs. VKA (RR 0,79 95%BI 0,5 tot 1,25) Alle bloedingen werden gerapporteerd in een studie waarbij VKA al één week preoperatief werd gestart. De ACCP schat dat er per 100 patiënten 19 meer bloedingen zullen zijn met VKA en twee minder DVT dan bij het gebruik van IPC.

#### *Intermitterende pneumatische compressie /voetspomp vs. LMWH*

Mechanische compressie werd vergeleken in vijf studies (twee IPC, drie voetspomp) met >100 patiënten na THP en TKP, soms in combinatie met gegradueerde compressie kousen. Er was een longembolie in de mechanische compressiegroep. Er was een trend naar meer asymptomatische DVT in de mechanische compressiegroep (RR 1,38 95%-BI 0,92 tot 2,06) en minder ernstige bloedingen (RR 0,32 95%-BI 0,12 tot 0,89) hoewel de observers niet waren geblindeerd bij de beoordelingen van de bloedingen. Er waren drie VTE gerelateerde doden in de mechanische compressiegroep en geen in de LMWH-groep.

De ACCP verwacht 10 meer (95%-BI van 4 minder tot 88 meer) VTE per 100 patiënten bij het gebruik van mechanische compressie vs. LMWH en 10 minder (95%-BI: van 2 minder tot 13 minder) ernstige bloedingen.

#### *Draagbare Intermitterende pneumatische compressie in combinatie met acetylsalicylzuur vs. LMWH*

In twee trials werden modernere draagbare IPC gecombineerd met acetylsalicylzuur (81 tot 100mg) vergeleken met LMWH bij THP en TKP bij >500 patiënten. Er werd geen effect gevonden van het gebruik van IPC op de incidentie van longembolie door het lage aantal longembolie maar werd een positief effect gevonden van IPC op asymptomatische DVT in een van de trials (gepoolde RR 0,47 95%-BI 0,24 tot 0,91)> Er werden minder ernstige bloedingen gezien bij het gebruik van IPC in een van de studies (RR 0,04 95%-BI 0 tot 0,7). Er was echter sprake van imprecisie door het lage aantal van 42 VTE en 11 bloedingen. Er werd ook een andere definitie van bloedingen gebruikt dan in andere trials (tabel 24 ACCP).

#### *IPC in combinatie met andere anticoagulantia*

Een Cochrane systematische review beschreef de waarde van het toevoegen mechanische compressie aan farmacologische profylaxe in een overwegend orthopedische populatie. Er werden vier studies geïncludeerd en de ACCP voegde hier een aan toe. In >2400 patiënten werd meestal LMWH maar ook VKA en ongefractioneerde heparine vergeleken met een groep waarbij mechanische compressie aan farmacologische profylaxe werd toegevoegd. Hoewel de studies van zeer lage kwaliteit waren werd een reductie bereikt van >70% in de incidentie van asymptomatische DVT (RR 0,26 95%-BI 0,14 tot 0,48) Hoewel er niet over bloedingen werd gerapporteerd is het onwaarschijnlijk dat mechanische compressie geleid heeft tot meer bloedingen.

De gradering van de conclusies is overgenomen uit de ACCP richtlijn. De bewijskracht voor de uitkomstmaten VTE en huidcomplicaties voor de vergelijking GCS versus geen GCS is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien indirectheid (vooral data bij niet orthopedische patiënten) en imprecisie (betrouwbaarheidsintervallen bevatten zowel geen effect, mogelijk voordeel als mogelijke schade). De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE voor de vergelijking IPC en voetpomp versus geen profylaxe werd met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de studieopzet en imprecisie. De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE voor de vergelijking mechanische compressie versus LMWH is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien inconsistentie ( $I^2=48\%$ ), indirectheid (gebaseerd op asymptomatische DVT) en imprecisie. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bloedingen is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien het beperkingen in de studieopzet en imprecisie. De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE voor de vergelijking IPC in combinatie met andere anticoagulantia is met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien beperkingen in de studieopzet, imprecisie (longembolie) en indirectheid (symptomatische DVT).

#### *Gegradueerde compressie kousen versus geen gegradueerde compressie kousen*

<b>Laag GRADE</b>	Het is mogelijk dat gegradueerde compressie kousen het risico op VTE niet reduceren ten opzichte van geen profylaxe.
	Het is mogelijk dat gegradueerde compressie kousen het risico op huidcomplicaties verhogen ten opzichte van geen profylaxe.
<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>	

*IPC en voetpomp vs. geen profylaxe*

<b>Laag GRADE</b>	Het is mogelijk dat mechanische compressie het risico op VTE vermindert ten opzichte van geen profylaxe.
	Er waren geen studies van voldoende kwaliteit die het risico op huidcomplicaties na mechanische compressie vergeleken ten opzichte van geen profylaxe.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

*IPC/voetpomp vs. LMWH*

<b>Zeer laag GRADE</b>	Het is mogelijk dat mechanische profylaxe en LMWH een vergelijkbare reductie geven van het risico op VTE.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
----------------------------	--

<b>Laag GRADE</b>	Het is mogelijk dat mechanische profylaxe het risico op ernstige bloedingen verlaagt ten opzichte van LMWH.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-----------------------	--

<b>Laag GRADE</b>	Er waren geen studies van voldoende kwaliteit die het risico op huidcomplicaties na mechanische compressie vergeleken ten opzichte van geen LMWH.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-----------------------	--

*IPC in combinatie met andere anticoagulantia*

<b>Laag GRADE</b>	Het is mogelijk dat het toevoegen van mechanische compressie apparaten aan farmacologische profylaxe het risico op DVT verder reduceert.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
-----------------------	---

Rivaroxaban versus LMWH

In de ACCP worden zeven RCT's, met in totaal 10.000 patiënten na THA en TKA geïncludeerd waarin de effectiviteit van rivaroxaban 10mg/dag (gestart zes tot acht uur postoperatief) wordt vergeleken met enoxaparine 40mg/dag. Er werd een additionele studie geïncludeerd (Zou, 2014). Enoxaparine werd in de meeste studies gestart op de avond voor de ingreep en zes tot acht uur postoperatief voortgezet. Twee studies gebruikten 30mg tweemaal daags dosering in plaats van 40mg eenmaal daags, en begonnen 12 uur postoperatief. Voor patiënten die een TKA ondergingen werd rivaroxaban meestal gegeven voor tien tot 15 dagen, en eerdere trials in THA hadden gelijke behandelduur, maar latere trials behandelden patiënten voor 31 tot 39 dagen. Omdat de relatieve effecten van verlengde profylaxe vergelijkbaar waren met kortere behandeling in de studies, werden de resultaten van alle rivaroxaban studies gepoold om de precisie te verhogen, zo lang als

rivaroxaban en de controle behandeling even lang werden gegeven. In de studie van Zou et al., werden patiënten na een unilaterale TKA geïncludeerd, en gerandomiseerd voor rivaroxaban (n=102), acetylsalicylzuur 10mg (n=110) of LMWH (n=112). Patiënten werden tot 14 dagen postoperatief gevolgd. Alleen de resultaten uit de rivaroxaban en LMWH-groepen worden hier beschreven.

### *Symptomatische DVT*

In de ACCP werd het aantal symptomatische DVT gerapporteerd in vier studies bij patiënten na THA (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008) en drie studies bij patiënten na TKA (Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009) gepoold. In totaal hadden 15 van 5381 (0,27%) patiënten na rivaroxaban en 46 van 5488 (0,84%) na enoxaparine een symptomatische DVT. De gepoolde resultaten laten een significant lager risico op symptomatische DVT zien na rivaroxaban (RR [95%BI]: 0,41 [0,20, 0,83]; I<sup>2</sup>: 13%). In de studie van Zou die na publicatie van de ACCP verscheen had geen van de patiënten na rivaroxaban en twee patiënten na LMWH een symptomatische DVT (Zou, 2014).

### *Ernstige bloedingen*

In de ACCP werd het aantal ernstige, niet fatale bloedingen gerapporteerd in vier studies bij patiënten na THA (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008) en drie studies bij patiënten na TKA (Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009) gepoold. In totaal hadden 29 van 5415 patiënten na rivaroxaban (0,53%) versus 19 van 5526 (0,34%) na enoxaparine een ernstige niet fatale bloeding. De gepoolde resultaten laten een trend zien met een verhoogd risico op bloedingen met rivaroxaban in vergelijking met enoxaparine (RR [95%BI]: 1,58 [0,84, 2,97]; I<sup>2</sup>: 5%). Dit verschil was echter niet statistisch significant. In de studie van Zou worden het aantal ernstige bloedingen niet gerapporteerd.

In de ACCP 2012 richtlijn zijn dose-finding studies opgenomen, waarin hogere (en lagere) dan de geregistreerde dosis orale Xa remmers zijn getest. Dit kan het risico op bloedingen bij rivaroxaban overschatten. Er werd inderdaad een interactie gevonden tussen dosis orale Xa remmers en ernstige bloedingen, waarbij bij lagere doses geen verhoogd risico (OR, 0.97 [CI, 0.70 to 1.34]), en bij intermediaire doses een niet-significant verhoogd risico werd gevonden (OR, 1.55 [CI, 0.84 to 2.85]); hoge doses verhoogden het risico op ernstige bloedingen sterk (OR, 2.50 [CI, 1.38 to 4.53] (Neumann 2012). Vergelijkbare trends werden gevonden voor bloedingen leidend tot heroperatie. Het is niet duidelijk welke doses door de auteurs tot laag, intermediair of hoog werden gerekend.

### *Mortaliteit*

In de ACCP werd de mortaliteit gerapporteerd in vier studies bij patiënten na THA (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008) en drie studies bij patiënten na TKA (Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009) gepoold. In totaal overleden zeven van 5381 (0,14%) patiënten na rivaroxaban en negen van 5488 (0,16%) met enoxaparine. De gepoolde resultaten tonen geen significant verschillende kans op mortaliteit met rivaroxaban in vergelijking met enoxaparine (RR [95%BI]: 0,84 [0,31, 2,27]; I<sup>2</sup>: 13%).

### *Heroperatie nodig vanwege bloeding*

In de ACCP werd het aantal bloedingen waarvoor heroperatie nodig was gerapporteerd in vier studies bij patiënten na THA (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008) en drie studies bij patiënten na TKA (Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009) gepoold. In totaal hadden 15 van 5415

patiënten na rivaroxaban (0,28%) versus zeven van 5526 (0,13%) na enoxaparine een heroperatie nodig. De gepoolde resultaten laten een trend zien met een verhoogd risico op heroperaties in verband met bloedingen met rivaroxaban in vergelijking met endoxaparine (RR [95%BI]: 2,03 [0,86, 4,63];  $I^2$ : 0%). Dit verschil was echter niet statistisch significant. In de studie van Zou worden het aantal heroperaties in verband met bloedingen niet gerapporteerd.

#### *Verlengde profylaxe met rivaroxaban*

De verlengde profylaxe met rivaroxaban werd onderzocht in een studie met >2400 patiënten na THP. De controlegroep kreeg 12 dagen LMWH gevolgd door placebo gedurende 22 dagen.

Rivaroxaban verlaagde het risico op symptomatische DVT (RR 0,18 95%-BI 0,04 tot 0,82) en longembolie (RR 0,25 95%-BI 0,02 tot 2,2). Er was maar één ernstige bloeding in beide groepen. De definitie van bloeding was echter significant anders in de studies naar rivaroxaban dan in andere studies.

#### *Overige uitkomstmaten*

De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevante bloedingen, bloedingen van de operatiewond en wondlekkage werden in de ACCP en de studie van Zou niet gerapporteerd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische DVT en mortaliteit werd niet verlaagd. Hoewel er sprake is van een laag aantal events (<100), gaat het hier om een zeldzame uitkomst die in een grote groep patiënten (>2000) is onderzocht. Hier wordt afgeweken van de gradering in de ACCP richtlijn (daar wordt de bewijskracht met een niveau verlaagd gezien imprecisie: het betrouwbaarheidsinterval bevat de mogelijkheid dat er slechts een patiënt per 1.000 patiënten minder symptomatische DVT zal krijgen). De bewijskracht voor de uitkomstmaten ernstige bloedingen en heroperatie in verband met bloedingen zijn met een niveau verlaagd naar matig gezien het feit dat in het betrouwbaarheidsinterval zowel een mogelijk gunstig als ongunstig effect ligt (imprecisie), er is niet met twee niveaus verlaagd omdat de in de ACCP getoonde inschatting van de absolute getallen laat zien dat de betrouwbaarheidsinterval ligt tussen twee minder tot 30 meer bloedingen per 1.000 patiënten. Tevens rapporteren de auteurs van de ACCP dat de absolute ratio ernstige bloedingen laag is in de beide armen, en dat het voorkomen lager is dan men zou verwachten vanuit andere grote trials met vergelijkbare enoxaparine controlegroep.

<b>Hoog GRADE</b>	<p>Het risico op een <i>symptomatische</i> DVT na heup- of knieervangende operatie is lager na preventie met rivaroxaban dan met LMWH.</p> <p><i>Bronnen (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008; Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009; Zou, 2014)</i></p>
-------------------	--



<b>Matig GRADE</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat het risico op een ernstige (niet fatale) bloeding na heup- of knieervangende operatie hoger is na preventie met rivaroxaban (alle onderzochte doseringen) dan met LMWH.</p> <p>Het is mogelijk dat er bij lagere doseringen rivaroxaban geen verhoogd risico op ernstige bloedingen is.</p> <p><i>Bronnen (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008; Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009)</i></p>
<b>Hoog GRADE</b>	<p>Het risico op overlijden na heup- of knieervangende operatie is niet verschillend na preventie met rivaroxaban of LMWH.</p> <p><i>Bronnen (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008; Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009)</i></p>
<b>Matig GRADE</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat het risico op heroperatie in verband met bloeding na heup- of knieervangende operatie hoger is na preventie met rivaroxaban (alle doseringen) dan met LMWH.</p> <p>Het is mogelijk dat bij lagere doseringen rivaroxaban dit verhoogde risico in vergelijking met LMWH niet aanwezig is.</p> <p><i>Bronnen (Eriksson, 2006a; Eriksson 2006b; Eriksson, 2007; RECORD1, 2008; Turpie, 2005; RECORD3, 2008; Record4, 2009)</i></p>

### Dabigatran versus LMWH

In de ACCP worden vier RCT's geïnccludeerd waarin het gebruik van dabigatran na THA en TKA in doses van 220 en 150mg oraal eenmaal daags (meestal gestart binnen vier uur na operatie met halve dosering) werd vergeleken met enoxaparine (meestal doses van 40mg per dag, gestart de avond voor de ingreep). In een studie werd een dosis van 30mg 2dd die 12 uur na de ingreep gestart werd onderzocht. Duur van de behandeling varieerde van 10 tot 15 dagen (TKA) tot 28 tot 35 dagen voor THA. Er waren twee studies naar dabigatran bij THA (RE-NOVATE, 2007, RE-NOVATE-II, 2011), en twee studies bij TKA (RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007). De resultaten van de studies die 220mg of 150mg onderzochten worden hier apart beschreven. In totaal werden in deze studies ongeveer 10.000 patiënten geïnccludeerd. Er werden geen aanvullende studies die aan de inclusiecriteria voldeden gevonden die na de ACCP werden gepubliceerd.

### *Dabigatran220mg vs. LMWH*

#### Symptomatische VTE

In totaal hadden 12 van 3679 patiënten (0,33%) na dabigatran en 10 van 3698 patiënten (0,27%) na enoxaparine een niet fatale longembolie. De gepoolde resultaten laten geen verhoogde of verlaagde kans op longembolie zien (RR 1,22 (95% BI 0,52 tot 2,85)). Ook het aantal symptomatische DVT was niet significant verschillend na dabigatran (14 van 3679 (0,38%)) of enoxaparine (18 van 3698 (0,49%)) (RR 0,7; 95% BI, 0,12 tot 3,91)).

### Ernstige bloedingen

Vier studies met 7.411 patiënten onderzochten de uitkomstmaat ernstige bloedingen. Na dabigatran hadden 46 van 3.692 (1,2%) patiënten een ernstige bloeding, in vergelijking met 43 van 3.719 (1,2%) na LMWH. De gepoolde resultaten laten geen significante verschillen zien in het aantal ernstige bloedingen (RR, 1,06; 95% BI, 0,66 tot 1,72) na 220 mg dabigatran in vergelijking met LMWH.

### Mortaliteit

De mortaliteit werd gerapporteerd in vier studies. Na 220 mg dabigatran overleden vijf van 3679 (0,14%) patiënten, in vergelijking met twee van 3698 (0,05%) patiënten na LMWH. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen in totale mortaliteit zien (RR 1,67 (0,37 tot 7,53)) na 220mg dabigatran in vergelijking met LMWH.

### Heroperatie nodig vanwege bloeding

Het aantal bloedingen waarvoor heroperatie nodig was werd gerapporteerd in vier studies. Na dabigatran hadden vijf van de 3.692 (0,14%) patiënten last van een bloeding waar heroperatie voor nodig was, in vergelijking met vijf van de 3.719 (0,13%) patiënten na LMWH. De gepoolde resultaten lieten geen significant verschillen zien (RR 0,98 (0,27 tot 3,54)) na dabigatran in vergelijking met LMWH.

De graderingen zijn overgenomen uit de ACCP richtlijn. De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevante bloedingen, wondlekkage en bloedingen operatie plek werden in de ACCP niet gerapporteerd. De bewijskracht voor de gerapporteerd uitkomstmaten was hoog. Er was sprake van enige inconsistentie ( $I^2 > 50\%$ ), echter dit werd vrijwel geheel veroorzaakt door een studie de enoxaparine 30mg 2dd in plaats van 40mg/dag in de controlegroep gebruikte. Er werd daarom niet gedowngrade.

### *Dabigatran 150 mg vs. LMWH*

#### DVT

In drie RCTs met in totaal 5.418 patiënten werd de uitkomstmaat niet-fatale longembolie onderzocht. Na 150 mg dabigatran had één van 2.723 (0,04%) een niet fatale longembolie, in vergelijking met acht van 2.695 patiënten (0,3%) na LMWH. De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien in het risico op niet fatale longembolie (RR 0,31 (0,04 tot 2,48)). Symptomatische DVT kwam na dabigatran voor bij 21 van 2.753 (0,77%) en na LMWH bij 14 van 2.695 (0,52%) patiënten. De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien in het risico op symptomatische DVT (RR 1,52 (0,45 tot 5,05)).

### Ernstige bloedingen

In drie RCT's met in totaal 5.418 patiënten werden ernstige bloedingen onderzocht. Na Dabigatran 150 mg hadden 24 van 2.737 (0,88%) patiënten een ernstige bloeding, in vergelijking met 34 van 2.716 (1,3%) na LMWH. De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien (RR 0,71 (0,42 tot 1,19)).

### Mortaliteit

De mortaliteit werd onderzocht in drie RCTs met in totaal 5.425 patiënten. Na dabigatran overleden vijf van 2.730 (0,18%) patiënten, in vergelijking met één van 2.685 (0,04%) na LMWH. De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien (RR 2,58 (0,47 tot 15)).

### Heroperatie nodig vanwege bloeding

Het aantal bloedingen waarvoor heroperatie nodig was werd onderzocht in drie RCT's met in totaal 5.453 patiënten. Na dabigatran ondergingen vier van 2.737 (0,15%) patiënten een heroperatie, in vergelijking met vijf van 2.716 (0,18%) na LMWH. De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien (RR 0,83 (0,23 tot 2,97)).

De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevante bloedingen, asymptomatische DVT, bloedingen operatie plek en wondlekkage worden in de ACCP niet gerapporteerd.

De graderingen zijn overgenomen uit de ACCP richtlijn. De bewijskracht voor de uitkomstmaten longembolie, mortaliteit en bloedingen waarvoor heroperatie nodig was zijn hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische DVT en ernstige bloedingen is met een niveau verlaagd naar matig, gezien imprecisie (het betrouwbaarheidsinterval bevat zowel een gunstig als ongunstig klinisch relevant effect).

### Dabigatran 220 mg vs. LMWH

<b>Hoog GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op longembolie na heup- of knieervangende operatie gevonden met 220mg dabigatran versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-NOVATE-II; 2011, RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i></p>
<b>Hoog GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op symptomatische DVT na heup- of knieervangende operatie met 220mg dabigatran versus LMWH gevonden.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-NOVATE-II; 2011, RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i></p>
<b>Hoog GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op ernstige bloedingen na heup- of knieervangende operatie gevonden met 220mg dabigatran versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-NOVATE-II; 2011, RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i></p>
<b>Hoog GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op overlijden na heup- of knieervangende operatie gevonden met 220mg dabigatran versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-NOVATE-II; 2011, RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i></p>

<b>Hoog GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op bloedingen die een heroperatie vereisen gevonden na heup- of knieervangende operatie met 220mg dabigatran versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-NOVATE-II; 2011, RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i></p>
-------------------	---

De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevante bloedingen, asymptomatische DVT, bloedingen operatie plek en wondlekkage werden niet gerapporteerd.

#### *Dabigatran 150 mg vs. LMWH*

<b>Hoog GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op longembolie na heup- of knieervangende operatie gevonden met 150mg dabigatran versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i></p>
-------------------	---

<b>Matig GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op symptomatische DVT na heup- of knieervangende operatie gevonden met 150mg dabigatran versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP,2012; RE-NOVATE, 2007; RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i></p>
--------------------	---

<b>Matig GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op ernstige bloedingen na heup- of knieervangende operatie gevonden met 150mg dabigatran versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i></p>
--------------------	---

<b>Hoog GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op overlijden na heup- of knieervangende operatie gevonden met 150mg dabigatran versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i></p>
-------------------	--

<b>Hoog GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op bloedingen die een heroperatie vereisen na heup- of knieervangende operatie gevonden met 150mg dabigatran versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; RE-NOVATE, 2007; RE-MOBILIZE, 2009; RE-MODEL, 2007)</i></p>
-------------------	---

De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevant bloedingen, bloedingen operatie plek en wondlekkage werden in de ACCP niet gerapporteerd.

#### Apixaban versus LMWH

Apixaban is in Nederland op de markt voor VTE preventie na THA en TKA. Het is onbekend in hoeveel

ziekhuisen het momenteel wordt toegepast. In de ACCP richtlijn worden vier RCT's beschreven, die voor ongeveer 12.000 patiënten na THA en TKA die de effectiviteit van apixaban 2,5mg 2dd oraal (gestart 12 tot 24 uur postoperatief) vergelijken met enoxaparine. Na de ACCP werden geen nieuwe studies gepubliceerd die aan de inclusiecriteria voor deze richtlijn voldeden.

Enoxaparine in 1dd 40mg doseringsschema werd in de meeste studies de avond voor operatie gestart en gecontinueerd na de ingreep volgens standaard procedure van de onderzoekers (meestal 12 uur postoperatief). In twee studies werd 30mg 2dd dosering (in plaats van 40mg) per dag gegeven en gestart 12 uur postoperatief. Voor TKA patiënten werd apixaban in de meeste gevallen voor 10 tot 14 dagen gegeven. De enige studie in THA gebruikte een verlengd protocol van 28 tot 32 dagen. De studie van Lassen (2007) was een fase 2 studie, waarin drie doseringen apixaban werden gegeven (5, 10 of 20mg 1dd of 2,5, 5 of 10 mg 2dd.). Deze studie werd in de analyse van de ACCP richtlijn meegenomen in de meta-analyse.

### *Longembolie*

Het aantal niet fatale longembolieën werd gerapporteerd in vier studies. Na apixaban hadden 19 van 5.988 (0,32%) patiënten een niet fatale longembolie, in vergelijking met 14 van 5.976 (0,23%) met LMWH. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen in het risico op longembolie zien (RR 1,09 (95%-BI 0,31 tot 3,88)).

### *DVT*

Het aantal niet symptomatische DVT werd gerapporteerd in vier studies. Na apixaban hadden acht van 5.988 (0,13%) patiënten een DVT, in vergelijking met 20 van 5.976 (0,33%) na LMWH. De gepoolde resultaten lieten een significant lager risico op symptomatische DVT zien met apixaban in vergelijking met LMWH (RR 0,41 (0,18 tot 0,95)).

### *Ernstige bloedingen*

Het aantal ernstige bloedingen werd gerapporteerd in vier studies. Na apixaban hadden 40 van 5.988 (0,67%) patiënten een ernstige bloeding, in vergelijking met 51 van 5.976 (0,85%) na LMWH. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen zien (RR 0,76 (0,44 tot 1,32)).

### *Mortaliteit*

De mortaliteit werd gerapporteerd in vier studies. Na apixaban overleden vijf van 5.988 patiënten aan VTE, in vergelijking met nul van 5.976 na LMWH. In beide groepen overleden vier patiënten aan niet VTE of bloeding gerelateerde oorzaken. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen zien (RR 1,87 (0,61 tot 5,74)).

### *Heroperatie nodig vanwege bloeding*

Het aantal bloedingen waarvoor een heroperatie nodig was werd gerapporteerd in vier studies. Na apixaban had twee van 5.988 (0,03%) van de patiënten een heroperatie nodig in verband met een bloeding, in vergelijking met drie van 5.976 (0,05%) na LMWH. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen zien (RR 0,82 (0,15 tot 4,58)).

De uitkomstmaten wondlekkage, niet ernstige klinisch relevante bloedingen en bloedingen ter plaatse van de operatie plek werden in de ACCP niet gerapporteerd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten bloedingen met heroperatie, ernstige bloedingen en mortaliteit longembolie en symptomatische DVT is met een niveau verlaagd naar matig gezien imprecisie (het betrouwbaarheidsinterval bevat na omrekening in absolute getallen nul tot een minder symptomatische DVT per 1.000 patiënten en overschrijdt daarmee de grens voor klinische relevantie in de ACCP richtlijn; voor longembolie bevat het betrouwbaarheidsinterval zowel een gunstig als ongunstig effect).

<b>Matig GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op longembolie na heup- of knieervangende operatie gevonden met apixaban versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010).</i></p>
<b>Matig GRADE</b>	<p>Het is waarschijnlijk dat het risico op symptomatische DVT lager is na apixaban dan na LMWH (RR 0,41, 95%-BI: [0,18 tot 0,95]).</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010)</i></p>
<b>Hoog GRADE</b>	<p>Het risico op ernstige bloedingen na heup- of knieervangende operatie is niet klinisch relevant verschillend met apixaban versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010)</i></p>
<b>Hoog GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op overlijden na heup- of knieervangende operatie gevonden met apixaban versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010)</i></p>
<b>Hoog GRADE</b>	<p>Er werd geen verschil in het risico op ernstige bloedingen na heup- of knieervangende operatie gevonden met apixaban versus LMWH.</p> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012; ADVANCE3, 2010; Lassen, 2007; ADVANCE, 2009; ADVANCE, 2010)</i></p>
<p>De uitkomstmaten niet ernstige klinisch relevant bloedingen, bloedingen operatie plek en wondlekkage werden in de ACCP niet gerapporteerd.</p>	

#### - Acetylsalicylzuur vs. LMWH

Er werd een review geïnccludeerd die tot juni 2013 zocht naar RCT's waarin acetylsalicylzuur werd vergeleken met anticoagulantia (verschillende middelen) voor patiënten die een heupreparatie na heupfractuur ondergingen, en patiënten die een THA of TKA ondergingen. Ten opzichte van de ACCP richtlijn werden er geen nieuwe studies geïnccludeerd, wel worden er meer studies geïnccludeerd (omdat ook andere anticoagulantia worden onderzocht). Verder werd in de ACCP richtlijn een studie (Graor, 1992) geïnccludeerd waar geen volledig artikel

van is. In de ACCP wordt verwezen naar een abstract (op basis van een poster presentatie), in deze abstract is de data presentatie echter dusdanig beperkt dat deze studie in de review voor deze richtlijn niet geïnccludeerd is. In de review van Drescher (2014) worden acht studies geïnccludeerd (twee heupfractuur, zes THA/TKA). Alleen studies met een follow-up van ten minste zeven dagen werden geïnccludeerd. Studies waarin PC was toegepast werden alleen geïnccludeerd als dit in beide armen van de studie was gedaan. Er werd een studie gevonden die aan de inclusiecriteria voldeed en die na de zoekdatum van deze review werden gepubliceerd (Zou, 2014).

### *DVT*

In de review van Drescher worden zeven studies geïnccludeerd waarin het voorkomen van DVT wordt gerapporteerd. De DVT moest zijn gediagnosticeerd middels venografie, CT, pulmonaire angiografie, echografische doppler of ventilatie/perfusie scan. Het is echter onduidelijk of het over symptomatische DVT gaat. In de meta-analyse worden subgroepanalyses gedaan, waarin de resultaten voor heupfracturen en heup en knie vervangende operatie apart gerapporteerd worden.

Na heupfractuur hadden 19 van 150 patiënten (12,7%) na acetylsalicylzuur in vergelijking met 12 van 153 (7,8%) een DVT. De gepoolde resultaten van deze twee studies tonen geen significante verschillen tussen de beide groepen (RR 1,60 [0,80, 3,20]).

Na heup of knie vervangende operatie hadden in totaal 37 van 480 patiënten met acetylsalicylzuur, en 46 van 579 patiënten met anticoagulantia een DVT. De gepoolde resultaten van deze vijf studies laten ook geen significante verschillen zien (RR 1,00 [0,49, 2,05]). In de studie van Zou (2014) werd met acetylsalicylzuur bij een patiënt een symptomatische DVT gerapporteerd, in vergelijking met twee patiënten met LMWH. Bij 18 (16,4%) patiënten met acetylsalicylzuur en 14 (12,5%) patiënten met LMWH werd een asymptomatische DTV gerapporteerd ( $p=0,831$ ). De resultaten van deze studie werden niet gepoold.

### *Longembolie*

Longembolie na heupfractuur werd in twee studies gerapporteerd. Met acetylsalicylzuur hadden twee van 192 (1,04%) patiënten versus geen van 190 patiënten met anticoagulantia een longembolie (RR 2,97 [0,31, 28,23]).

Longembolie na THA of TKA werd in vier studies gerapporteerd. In totaal hadden negen van 415 (2,2%) patiënten met acetylsalicylzuur en vier van 406 (1%) patiënten met anticoagulantia een longembolie (RR 1,47 [0,40, 5,42]) (Drescher, 2014). In de studie van Zou werden geen longembolieën gerapporteerd (Zou, 2014).

### *Bloedingen*

In de review van Drescher werden bloedingen gedefinieerd als bloedingen waarvoor postoperatief en bloedtransfusie nodig was, of klinisch relevante bloedingen. Bloedingen na heupfractuur werden in twee studies gerapporteerd. Met acetylsalicylzuur hadden zes van 192 (3,1%) patiënten in een bloeding, in vergelijking met 19 van 190 (10%) patiënten in de anticoagulantagroep. De gepoolde resultaten laten een significant lager risico op bloedingen zien met acetylsalicylzuur (RR 0,32 [0,13, 0,77]). In de studie van Zou werden klinisch relevante bloedingen niet gerapporteerd.

Bloedingen na THA/TKA werden in vijf studies gerapporteerd. Met acetylsalicylzuur hadden 18 van 465 patiënten (3,9%) een bloeding in vergelijking met 36 van 471 (7,6%) patiënten met anticoagulantia (RR 0,63 [0,33, 1,21]).

### Mortaliteit

De mortaliteit werd alleen gerapporteerd in de twee studies na heupfracturen. De reden van overlijden werd niet vermeld. In de acetylsalicylzuurgroep overleden 7,3% van de patiënten in vergelijking met 6,8% met anticoagulantia (absolute getallen worden niet gerapporteerd, maar op basis van geïnccludeerde patiënten in deze twee studies zijn dit 14 van 192 patiënten in de acetylsalicylzuurgroep versus 13 van 190 patiënten in de anticoagulantia groep). De gepoolde resultaten laten geen significante verschillen zien (RR 1,07 [0,51, 2,21]).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten DVT, bloedingen, longembolie en mortaliteit zijn met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de studieopzet van de verschillende studies, indirectheid (slechts een studie kijkt naar LMWH, de andere studies hebben ook andere anticoagulantia geïnccludeerd) en imprecisie (laag aantal patiënten en events).

### Conclusies

<b>Zeer laag GRADE</b>	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om na heupfractuur of heup- of knieervangende operatie een conclusie te trekken over het risico op <i>symptomatische</i> DVT met acetylsalicylzuur versus LMWH.
<b>Zeer laag GRADE</b>	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om na heupfractuur of heup- of knieervangende operatie een conclusie te trekken over het risico op <i>longembolie</i> met acetylsalicylzuur versus LMWH.  <i>Bronnen (Drescher, 2014)</i>
<b>Zeer laag GRADE</b>	Het is mogelijk dat bij heupfractuur het risico op een klinisch relevante bloeding lager is met acetylsalicylzuur dan met LMWH.  <i>Bronnen (Drescher, 2014)</i>
<b>Zeer Laag GRADE</b>	Een verschil in het risico op klinisch relevante bloedingen bij een heup- of knieervangende operatie met acetylsalicylzuur in vergelijking met LMWH kon worden aangetoond noch uitgesloten.  <i>Bronnen (Drescher, 2014)</i>
<b>Zeer laag GRADE</b>	Een verschil in het risico op overlijden bij een heupfractuur operatie met acetylsalicylzuur in vergelijking met LMWH kon worden aangetoond noch uitgesloten.  <i>Bronnen (Drescher, 2014)</i>



-	Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op overlijden na een knie- of heup vervangende operatie met acetylsalicylzuur versus LMWH.
---	---

## Samenvatting literatuur

### LMWH vs. geen profylaxe na heup of knie vervangende operatie of heupfractuur

LMWH (zes tot tien) dagen verlaagt de incidentie van symptomatische DVT (afgeleid van asymptomatische DVT) na heup- en kniearthroplastiek met ongeveer 50% (14 studies, 2,250 participanten, RR 0,50 95%-CI 0,43 tot 0,59) vergelijkbare reducties werden gevonden voor heupfracturen. Deze reductie wordt niet gevonden voor longembolie (11 studies, 2,025 participanten, RR 0,58, 95%-CI 0,22 tot 1,47). De ACCP verwacht dat het gebruik van LMWH voor een periode van tien tot 14 dagen 13 VTE per 1000 patiënten voorkómt bij een geschat risico van 1% voor longembolie en 1.8% voor symptomatische DVT. Er werd geen negatief effect op de incidentie van ernstige bloeding bij het gebruik van LMWH gezien (11 studies, 1,977 participanten, RR 0,81, 95%-CI 0,38 tot 1,71), hoewel er geen eenduidige rapportage van ernstige bloedingen was in diverse studies.

### *Verlengde profylaxe*

Uit observationeel onderzoek wordt gesuggereerd dat het risico op VTE na grote orthopedische ingrepen na ongeveer drie maanden terugkeert op het preoperatieve niveau (Bjornara, 2006; White, 1998). In oudere studies was de duur van profylaxe doorgaans tien tot 14 dagen, dit komt overeen met de opnameduur destijds. Het is nu gebruikelijk om de duur te verlengen en in recente trials werd profylaxe met name na THP vaak gecontinueerd voor >30 dagen. Drie systematische reviews onderzochten het effect van verlengde profylaxe met LMWH vs. placebo. De gegevens waren afkomstig van zeven studies met >2600 patiënten. Het betrof meestal THP patiënten maar een studie includeerde ook TKP. Randomisatie vond doorgaans plaats bij ontslag (tien tot 14 dagen) en vervolgens werd er gerandomiseerd tussen LMWH en placebo tot 27 tot 35 dagen postoperatief.

Er werd geen longembolie gevonden in de LMWH-groep versus 5 longembolie in 1104 patiënten in de placebogroep. Symptomatische DVT werd met ongeveer 50% verminderd (RR 0,46 95%-CI 0,26 tot 0,82) in de LMWH-groep. Er werd geen effect gevonden op de incidentie van ernstige bloedingen (RR 0,43 95%-BI 0,11 tot 1,65) en mortaliteit (RR 0,39 95%-CI 0,08 tot 1,98), twee doden ten gevolge van VTE werden gevonden in de placebogroep. De ACCP verwacht dat verlengde profylaxe tot 35 dagen postoperatief zal resulteren in 9 minder symptomatische VTE per 1000 patiënten ten opzichte van placebo zonder het risico op ernstige bloedingen te verhogen (tabel 5, ACCP).

De gradering van de conclusies is overgenomen uit de ACCP richtlijn.

## Zoeken en selecteren

Voor de verschillende vergelijkingen van middelen is een andere methodiek gebruikt:

- o Voor de evaluatie van LMWH's, fondaparinux, vitamine K antagonisten en mechanische profylaxe is de literatuur deels overgenomen uit de ACCP richtlijn (2012). Op basis van expert opinion en de bij de werkgroep bekende literatuur zijn de overwegingen aangepast.
- o Daarnaast werd ervoor gekozen om een nieuwe evaluatie te doen DOACs en acetylsalicylzuur. Deze

uitgangsvraag is uitgewerkt in twee deelvragen:

- Hoe groot is het risico op symptomatische VTE (en hoe hoog is het risico op ernstige bloedingen) bij gebruik van DOACs ten opzichte van LMWH bij patiënten die een heup- of knie vervangende operatie of heupfractuur operatie ondergaan?
- Hoe groot is het risico op symptomatische VTE (en hoe hoog is het risico op ernstige bloedingen) bij gebruik van acetylsalicylzuur ten opzichte van LMWH bij patiënten die een heup- of knie vervangende (operatie of heupfractuur operatie ondergaan)?

De ACCP van 2012 is voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag als uitgangspunt genomen. Tevens is na de zoekdatum van de ACCP (november 2009) systematisch gezocht naar meer recente literatuur aan de hand van de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

P: patiënten die een heup- of knie vervangende operatie (hip and knee arthroplasty) ondergaan + heupfractuur;

I: DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), acetylsalicylzuur;

C: LMWH (of pentasacharide (fondaparinux);

O: symptomatische VTE, asymptomatische VTE, ernstige bloedingen, niet ernstig klinisch relevante bloeding (operatieplaats), mortaliteit, reoperatie nodig wegens bloeding.

## Relevante uitkomstmaten

De aanbevelingen zijn gebaseerd op voor de patiënt relevante uitkomstmaten fatale en symptomatische longembolie, symptomatische DVT, ernstige bloedingen en mortaliteit. De werkgroep achtte non-ernstige klinisch relevante bloedingen, bloedingen op de operatieplaats en heroperaties vanwege bloedingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

In de verschillende studies worden verschillende definities van deze uitkomstmaten gebruikt. De werkgroep hanteerde de volgende definities:

- o ernstige bloedingen: fatale bloeding, bloeding in kritiek orgaan (onder andere retroperitoneaal, intracraniaal, intraoculair, intraspinaal), klinisch duidelijk (onder andere GI) bloeding geassocieerd met een daling van hemoglobine niveau van 2g/dl of waarvoor twee units bloed transfusie nodig is, en bloedingen waarvoor heroperatie nodig is;
- o in de ACCP worden fatale bloedingen en bloedingen waarvoor heroperatie nodig is apart benoemd omdat deze uitkomstmaten het meest eenduidig zijn. Omdat patiënten die een operatie ondergaan bloed verliezen en chirurgen mogelijk een lage drempel hebben voor bloedtransfusie met autoloog bloed zijn een daling in hemoglobine en noodzaak voor bloedtransfusie moeilijk te interpreteren. Het effect van peroperatieve transfusies op de uitkomst ernstige bloedingen is niet bekend;
- o ernstige bloedingen volgens de bovenstaande definitie lijken echter wel een klinische impact te hebben: een regressie analyse van ernstige bloedingen met meer dan 13.000 patiënten in fondaparinux trials liet een hazard ratio voor overlijden zien van bijna 7 (8,6% vs. 1,7%): een sterke relatie tussen bloeden en slechte uitkomst onafhankelijk van de medicatie die werd gebruikt. Het is onduidelijk of deze bevinding generaliseerbaar is naar andere interventies of populaties.

Ook in de ACCP wordt voor sommige studies het risico op symptomatische DVT (wanneer niet gerapporteerd) gebaseerd op het risico op asymptomatische DVT.

Zowel symptomatische VTE en bloedingen zijn belangrijke, ongewilde uitkomsten vanuit het perspectief van een patiënt. Er is weinig informatie beschikbaar over de mening van patiënten ten aanzien van de relatieve disutiliteit van deze twee uitkomsten. Dit is echter een belangrijke overweging, omdat veel van de methoden om postoperatieve VTE te voorkomen anticoagulantia gebruiken en deze allen het risico op bloedingen verhogen. Het is daarom zeer belangrijk om de relatieve balans tussen een episode VTE en een bloeding te wegen. Om dit te doen werd in de ACCP gebruik gemaakt van de beschikbare literatuur over een waarderings- oefening door artsen betrokken bij het opstellen van de richtlijn. Per saldo werd ingeschat dat de nadelige effecten van een ernstige postoperatieve bloeding ongeveer gelijk waren aan die van een symptomatische VTE. In het opstellen van de aanbevelingen worden deze twee uitkomsten daarom als gelijkwaardig gezien.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd onderzoek die acetylsalicylzuur of een DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vergelijken met LMWH voor patiënten die een knie- of heup vervangende operatie of een heupfracturingreep ondergaan. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 438 treffers op.

### DOACs vs. LMWH

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: voldoende data presentatie, systematische review of gerandomiseerde studie, directe vergelijking tussen DOAC en LMWH bij patiënten die knie- of heupvervangende operatie ondergaan, met als uitkomstmaat een van de door de werkgroep gedefinieerde uitkomstmaten. Opvallend was het grote aantal overlappende systematische reviews en meta-analyses (met dezelfde zoekdatum, onderzoeksvraag en in- en exclusiecriteria). Eerst werden alle geselecteerde reviews op fulltext beoordeeld op kwaliteit, relevantie en recentheid. Er werd een systematische review van systematische reviews gevonden (Adam, 2013), waarin verschillende systematische reviews met verschillende vergelijkingen (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban versus LMWH) worden samengevat. De reviews die in dit artikel worden geïncludeerd, includeren echter geen losse studies die niet reeds in de ACCP worden beschreven. In aanvulling op de ACCP werd één meer recente RCT gevonden die voldeed aan de inclusiecriteria (ref), 35 studies werden geëxcludeerd (zie exclusietabel).

De studies die zijn geïncludeerd in de ACCP richtlijn en een additionele studie (ref) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De evidencetabellen en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn opgenomen onder het tabblad Onderbouwing.

In veel systematische reviews worden de resultaten van studies met verschillende orale factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban en edoxaban) samen gepoold en beschreven. In de ACCP worden rivaroxaban en apixaban echter apart beschreven. Ook in deze richtlijn worden de middelen apart beschreven.

### Acetylsalicylzuur vs. LMWH

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: voldoende data presentatie, systematische review of gerandomiseerde studie, directe vergelijking tussen acetylsalicylzuur en LMWH bij patiënten die knie- of heupvervangende operatie ondergaan, met als uitkomstmaat een van de door de werkgroep gedefinieerde uitkomstmaten. Op basis van titel en samenvatting werden in aanvulling op de ACCP werd drie meer recente reviews gevonden (waarvan de meest recente zocht tot juni 2013), en drie RCT's die voldeden aan de inclusiecriteria. Op basis van de volledige tekst werden twee reviews en twee RCT's geëxcludeerd (zie exclusietabel).

Twee studies (review en RCT) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De evidencetabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in bijlage vinden.

### Exclusietabel

Exclusietabel DOAC vs. LMWH	
Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Ortel TL, Williams JW, Jr. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. [Review]. <i>Ann Intern Med</i> 2013 Aug 20;159(4):275-84.	Exclusie: geen nieuwere studies geïnccludeerd dan reeds in de ACCP zijn opgenomen.
Patel N, Golwala H, Opina A, Tafur A. Bleeding likelihood of apixaban in primary VTE prophylaxis: A meta-analysis. <i>Circulation</i> 2013;128(22).	Exclusie: geen nieuwere studies, en alleen subgroep van de studies (1 studie medical patients)
Tahir F, Riaz H, Riaz T, Badshah MB, Riaz IB, Hamza A, et al. The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials - a systematic review of the literature. <i>Thrombosis Journal [Electronic Resource]</i> 2013;11(1):18.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP.
Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology &amp; Therapeutics</i> 2012 Sep;17(3):266-76.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP, en deze review zit in de review van reviews van Adams.
Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. [Review]. <i>BMJ</i> 2012;344:e3675.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP, en deze review zit in de review van reviews van Adams.

<p>Neumann I, Rada G, Claro JC, Carrasco-Labra A, Thorlund K, Akl EA, et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. [Review]. <i>Ann Intern Med</i> 2012 May 15;156(10):710-9.</p>	<p>Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP, en deze review zit in de review van reviews van Adams.</p>
<p>Laporte S, Chapelle C, Bertoletti L, Lega JC, Cucherat M, Zufferey PJ, et al. Indirect comparison meta-analysis of two enoxaparin regimens in patients undergoing major orthopaedic surgery. Impact on the interpretation of thromboprophylactic effects of new anticoagulant drugs. <i>Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 2014 Sep 2;112(3):503-10.</p>	<p>Exclusie: vergelijking van twee enoxaparine regimens, niet DOAC vs. LMWH.</p>
<p>As-Sultany M, Pagkalos J, Yeganeh S, Craigs CL, Korres N, West RM, et al. Use of oral direct factor Xa inhibiting anticoagulants in elective hip and knee arthroplasty: a meta-analysis of efficacy and safety profiles compared with those of low-molecular-weight heparins. [Review]. <i>Curr Vasc Pharmacol</i> 2013 May;11(3):366-75.</p>	<p>Exclusie: search tot september 2011, overlap meer recente reviews.</p>
<p>Chen X-Q, Jia J. Direct factor Xa inhibitors prevent deep venous thromboembolism after total knee arthroplasty: A Meta-analysis. <i>Chin J Tissue Eng Res</i> 2013;17(17):3140-7.</p>	<p>Exclusie: overlap meer recente reviews van betere kwaliteit.</p>
<p>Hamidi V, Ringerike T, Hagen G, Reikvam A, Klemp M. New anticoagulants as thromboprophylaxis after total hip or knee replacement. [Review]. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 2013 Jul;29(3):234-43.</p>	<p>Exclusie: Overlap meer recente (qua zoekdatum) reviews, geen meerwaarde</p>
<p>Henao NA, Lopera JPM, Gomez JHD. Rivaroxaban versus low weight heparins for venous thromboembolism prophylaxis after major hip and knee arthroplasty: Systematic review and metaanalysis. <i>latreia</i> 2013;26(2):136-52.</p>	<p>Exclusie: Neumann is meer recent en van betere kwaliteit</p>
<p>Kwok CS, Pradhan S, Yeong JK, Loke YK. Relative effects of two different enoxaparin regimens as comparators against newer oral anticoagulants: meta-analysis and adjusted indirect comparison. <i>Chest</i> 2013 Aug;144(2):593-600. Ref ID: 14</p>	<p>Exclusie, gaat over 2 dosing regimens (wel interessant overwegingen)</p>
<p>Russell RD, Huo MH. Apixaban and rivaroxaban decrease deep venous thrombosis but not other complications after total hip and total knee arthroplasty. <i>J Arthroplasty</i> 2013 Oct;28(9):1477-81.</p>	<p>Exclusie, onvoldoende kwaliteit review (geen systematische review)</p>
<p>Opina A, Golwala H, AbuFadel M, Tafur A. Rivaroxaban is Associated with Higher Incidence of Major Bleeding Compared to Low Molecular Weight Heparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis- A Meta-analysis. <i>Circulation</i> 2012;126(21).</p>	<p>Exclusie: overlap meer recente reviews</p>
<p>Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, Chen D, Ramirez LM, Wright RT, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. <i>Journal of Bone &amp; Joint Surgery - British Volume</i> 2012 Feb;94(2):257-64.</p>	<p>Exclusie: geen systematische review</p>

Cohen A, Pieter D, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Simon T, et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of VTE following elective knee or hip replacement: Systematic review and network meta-analysis. <i>Blood</i> 2011;118(21).	Exclusie: Slechte kwaliteit
Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez A, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. New oral anticoagulants for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: A meta-analysis and indirect treatment comparisons. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2011;109:34.	Exclusie: geen systematische review
Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. <i>Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 2011 Feb;105(2):245-53.	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. <i>Thromb Res</i> 2010 Sep;126(3):175-82.	Overlap meer recente meta-analyses
Venker B, Ruparelia B, Lee ED, Nunley R, Gage BF. Safety and efficacy of new anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. <i>Pharmacotherapy</i> 2012;32(10):e290. Ref ID: 357	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Mantha S. Oral factor Xa inhibitors vs. enoxaparin for thromboprophylaxis after joint replacement surgery: A meta-analysis. <i>J Thromb Haemost</i> 2011;9:189.	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. [Review] [89 refs]. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010;(4):CD005981.	Exclusie: overlap meer recente reviews.
Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. <i>Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 2009	Exclusie: geen systematische review
Turpie AG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, Pattanayak CW, Holberg G, et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. <i>Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 2014 Jan;111(1):94-102.	Exclusie: geen RCT.
Verhamme P, Gunn S, Sonesson E, Peerlinck K, Vanassche T, Vandenbrielle C, et al. Single-dose TB-402 or rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. A randomised, controlled trial. <i>Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 2013 Jun;109(6):1091-8.	Exclusie: geen vergelijking DOAC vs. LMWH
Bramlage P, Michaelis H-C, Melzer N. Comparison of 3,000 and 5,000 IU aXa/day certoparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. <i>Thromb J</i> 2012;10.	Exclusie: gaat over doseringen cetroparin
Lassen MR, Fisher W, Mouret P, Agnelli G, George D, Kakkar A, et al. Semuloparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: results from three randomized clinical trials, SAVE-HIP1, SAVE-HIP2 and SAVE-KNEE. <i>Journal of Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 2012 May;10(5):822-32.	Exclusie: valt buiten uitgangsvraag

Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RENOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. <i>Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 2011 Apr;105(4):721-9.	Zit al in ACCP
Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. <i>Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 2011 Mar;105(3):444-53.	Exclusie: gepoolde resultaten van de record studies, maar die zitten los al in accp
<b>Exclusietabel acetylsalicylzuur vs. LMWH</b>	
Stewart DW, Freshour JE. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. [Review]. <i>Ann Pharmacother</i> 2013 Jan;47(1):63-74.	Exclusie: geen nieuwere studies dan ACCP.
Lee A, Larson R, Morrison D, Chiang W, Drescher F. Aspirin versus anticoagulation for the prevention of venous thromboembolism in orthopedic patients after lower extremity reconstructive surgery - A systematic review. <i>Chest</i> 2012;142(4).	Exclusie: Ouder dan andere review, en is geen volledig artikel (meeting abstract)
Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2013 Jun 4;158(11):800-6.	Exclusie: extended profylaxe acetylsalicylzuur (na eerst 10 dagen LMWH), dus valt buiten de uitgangsvraag.
Fisher WD, Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Lassen MR, Mismetti P, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing hip fracture surgery - the SAVE-HIP3 study. <i>Bone &amp; Joint Journal</i> 2013 Apr;95-B(4):459-66.	Exclusie. Is extended, niet vergelijking van 2 middelen.
Colwell CW, Jr., Froimson MI, Mont MA, Ritter MA, Trousdale RT, Buehler KC, et al. Thrombosis prevention after total hip arthroplasty: a prospective, randomized trial comparing a mobile compression device with low-molecular-weight heparin. <i>Journal of Bone &amp; Joint Surgery - American Volume</i> 2010 Mar;92(3):527-35.	Exclusie: gaat over mechanische profylaxe
Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. <i>New Engl J Med</i> 2010 Dec 23;363(26):2487-98.	=ADVANCE3, zit ook in ACCP
Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. <i>Lancet</i> 2010 Mar 6;375(9717):807-15.	= ADVANCE 2, zit ook in ACCP

Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, Puskas D, Shi M, Bocanegra T, et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement. A randomised double-blind dose-response study. <i>Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 2010 Sep;104(3):642-9.	Exclusieve: zit al in ACCP richtlijn.
Froimson MI, Murray TG, Fazekas AF. Venous thromboembolic disease reduction with a portable pneumatic compression device. <i>J Arthroplasty</i> 2009 Feb;24(2):310-6.	Exclusie, is mechanische profylaxe dus valt buiten UV
Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, Fisher WD, Gent M, Huo MH, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). <i>Thrombosis &amp; Haemostasis</i> 2009 Jan;101(1):68-76.	Exclusie: Betrixaban, valt buiten de uitgangsvraag.

## Zoekstrategie

Uitgangsvraag: Tromboprofylaxe bij knie- en heupvervanging en bij heupfracturen	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 17-10-2014
Periode: 2009-heden	Talen: E N

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2009-heden Engels, Nederlands	1 hip prosthesis/ or knee prosthesis/ (26771) 2 Arthroplasty, Replacement/ (4523) 3 arthroplasty, replacement/ or arthroplasty, replacement, hip/ or arthroplasty, replacement, knee/ (32815) 4 (((Knee* or hip) adj3 (arthroplas* or replace* or prosthes*)) or ("total knee" or "total hip" or TKA or THA)).ti,ab. (49018) 5 1 or 2 or 3 or 4 (63941) 6 hip/ or knee/ (20760) 7 hip joint/ or exp knee joint/ (63208) 8 (knee* or hip).ti. or (((Osteoarthri* or Arthrosis or Arthrit*) adj3 (knee* or hip)) or (coxarthrosis or gonarthrosis)).ti,ab. (97401) 9 6 or 7 or 8 (135618) 10 "prostheses and implants"/ or joint prosthesis/ or prosthes*.ti,ab. or implant*.ti,ab. or endoprothes*.ti,ab. (351742) 11 9 and 10 (21019) 12 exp Femoral Fractures/ (30611) 13 ((hip* or femur* or femoral* or trochant* or pertrochant* or intertrochant* or subtrochant* or intracapsular* or extracapsular*) adj4 fracture*).ti,ab. (29277) 14 12 or 13 (39484)	438



15 5 or 11 or 14 (101109)  
 16 limit 15 to ((dutch or english) and yr="2009 -Current") (29320)  
 23 "Anticoagulants"/ (55926)  
 24 exp heparin, low-molecular-weight/ or dalteparin/ or enoxaparin/ or nadroparin/  
 (10191)  
 25 "Venous Thromboembolism"/pc [Prevention & Control] (2349)  
 26 ("low-molecular-weight heparin\*" or LMWH\* or dalteparin\* or enoxaparin\* or  
 nadroparin\* or tinzaparin\* or pentasaccharide\*).ti,ab. (12132)  
 27 Aspirin/ (39371)  
 28 (aspirin\* or "ACETYLSALICYLIC ACID\*").ti,ab. (45242)  
 29 "Factor Xa"/ai [Antagonists & Inhibitors] (2336)  
 30 Rivaroxaban\*.ti,ab. (1367)  
 31 Dabigatran\*.ti,ab. (1782)  
 32 Apixaban\*.ti,ab. (829)  
 33 Edoxaban\*.ti,ab. (231)  
 34 ("New Oral Anticoagulant\*" or "Novel Oral Anticoagulant\*" or NOAC\*).ti,ab.  
 (1359)  
 35 or/23-34 (119165)  
 36 22 and 35 (4)  
 37 16 and 35 (755)  
 38 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or  
 ((systematic\* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or  
 exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or  
 medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or  
 ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/  
 or Letter/ or (animals/ not humans/)) (227459)  
 39 37 and 38 (79) – 71 uniek  
 40 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or  
 randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind  
 Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or  
 clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized  
 controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random\*.ti,ab. or (clinic\* adj  
 trial\*).tw. or ((singl\* or doubl\* or treb\* or tripl\*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or  
 Placebos/ or placebo\*.tw.) not (animals/ not humans/) (1449380)  
 41 37 and 40 (291)  
 42 39 or 41 (320)

<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>('total hip prosthesis'/exp/mj OR 'hip arthroplasty'/exp/mj OR 'hip replacement':ab,ti OR 'knee prosthesis'/exp/mj OR 'knee endoprosthesis'/exp/mj OR 'knee arthroplasty'/exp/mj OR ((knee* OR hip*) NEAR/3 (arthroplas* OR replace* OR prosthes*)):ab,ti OR 'total knee':ab,ti OR 'total hip':ab,ti OR ((osteoarthri* OR arthrosis OR arthrit*) NEAR/3 (knee* OR hip*)):ab,ti OR (gonarthros*:ab,ti OR coxarthros*:ab,ti OR 'knee'/exp/mj OR 'hip'/exp/mj AND ('joint prosthesis'/exp/mj OR prosthes*:ti OR implant*:ti OR endoprosthesis*:ti)) OR 'femur fracture'/exp/mj OR ((hip* OR femur* OR femoral* OR trochant* OR pertrochant* OR intertrochant* OR subtrochant* OR intracapsular* OR extracapsular*) NEAR/4 fracture*):ab,ti)</p> <p>AND ('anticoagulant agent'/mj OR 'blood clotting inhibitor'/mj OR 'low molecular weight heparin'/exp/mj OR 'venous thromboembolism'/exp/mj/dm_pc OR 'low-molecular-weight heparin':ab,ti OR lmwh*:ab,ti OR dalteparin*:ab,ti OR enoxaparin*:ab,ti OR nadroparin*:ab,ti OR tinzaparin*:ab,ti OR pentasacharide*:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid'/mj OR aspirin*:ab,ti OR 'acetylsalicylic acid':ab,ti OR rivaroxaban*:ab,ti OR dabigatran*:ab,ti OR apixaban*:ab,ti OR edoxaban*:ab,ti OR 'new oral anticoagulant':ab,ti OR 'new oral anticoagulants':ab,ti OR noac*:ab,ti OR 'novel oral anticoagulant':ab,ti OR 'novel oral anticoagulants':ab,ti OR 'blood clotting factor 10a inhibitor'/exp/mj)</p> <p>AND [embase]/lim AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2009-2014]/py</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (95) – 41 uniek</p> <p>AND clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it (214)</p>	
------------------------------	--	--

## Overwegingen

Hoewel het meeste bewijs voor het gebruik van LMWH vs. geen profylaxe stamt uit de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw werden er studies gevonden tot 2008. Initiële profylaxe wordt doorgaans gedefinieerd als profylaxe gedurende tien tot 14 dagen wat overeen komt met de opname duur in de eerste studies naar LMWH. Hoewel tien tot 14 profylaxe dus volgens huidige praktijk overeen komt met profylaxe deels buiten het ziekenhuis wordt onder verlengde profylaxe doorgaans een duur van vier tot vijf weken beschouwd. Hoewel de meeste data afkomstig zijn uit studies betreffende THP patiënten werden er ook patiënten met een TKP

geïnccludeerd. Gezien de grote mate van overlap in het risico van patiënten met een THP, TKP en HF en gezien de vergelijkbare resultaten op de reductie in VTE en het voorkomen van ernstige bloedingen in trials met andere vormen van profylaxe lijkt het te rechtvaardigen deze resultaten te extrapoleren naar alle patiënten na een THP, TKP of HF. In de studies werden verschillende middelen in verschillende doseringen gebruikt geïnitieerd op verschillende tijdstippen ten opzichte van de operatie.

Bij het gebruik van LMWH wordt geadviseerd de door de fabrikant geadviseerde en/ of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken (zie ook de tabel "tabel profylactische en therapeutische doseringen anticoagulantia" in de aanverwante producten bij deze richtlijn).

#### *VKA vs. LMWH*

Hoewel er meer bloedingen werden gevonden bij het gebruik van LMWH vs. VKA in de initiële profylaxe waren er wel twee fatale bloedingen in de trials bij het gebruik van VKA. Zorgen over de veiligheid van VKA in de initiële profylaxe blijven derhalve bestaan. Gezien de grotere effectiviteit in de initiële profylaxe en het (vier keer) grotere risico op bloedingen in de RCT met VKA in de verlengde profylaxe heeft LMWH de voorkeur boven VKA.

#### *Fondaparinux vs. LMWH*

Bloedingscomplicaties lijken vooral een risico te vormen bij het gebruik van fondaparinux in patiënten die minder dan 50 kg wegen en oude en kwetsbare patiënten. Hoewel er aldus de ACCP mogelijk een reductie valt te verwachten in het optreden van VTE bij het gebruik van fondaparinux in de verlengde profylaxe gaat dit ten koste van een verwachte toename in bloedingscomplicaties. Dit maakt het gebruik van fondaparinux minder aantrekkelijk vooral gezien het aantrekkelijke risico/effect profiel van LMWH in de verlengde profylaxe (zie module LMWH vs. geen profylaxe).

In een studie werd fondaparinux zes tot acht uur postoperatief vergeleken met 12 tot 24 uur postoperatief (Colwell, 2006) (zie ook module start tromboseprofylaxe). Hoewel er geen verschil gevonden in effectiviteit evenals bloedingsrisico is het gezien de bloedingsrisico's en gezien de ervaringen met LMWH kort voor of na operatie te overwegen om bij het gebruik van fondaparinux in analogie van LMWH te kiezen voor een latere start.

#### *Mechanische profylaxe*

De kwaliteit van de trials met oude zowel als nieuwere typen IPC is laag. Dit maakt het moeilijker om IPC te adviseren zelfs als er een positief effect ten opzichte van andere vormen van profylaxe wordt gevonden (IPC + acetylsalicylzuur vs. LMWH). Het bloedingsrisico in de trials is relatief hoog vergeleken met recente studies waarbij meer moderne chirurgische technieken werden gebruikt, derhalve kan op basis van de gepresenteerde data de reductie in bloedingen met mechanische compressie apparaten worden overschat. Compliantie blijft echter het grootste probleem bij IPC. De meeste apparaten zijn onvoldoende mobiel en werken dan ook niet wanneer patiënten mobiliseren of op transport gaan. In een studie (Comerota, 1992) werden er minder dan 50% werkende apparaten aangetroffen en zelfs maar 19% werkende apparaten in een andere studie (Cornwell, 2002). In deze studies was dit zelfs niet te verbeteren na systematische training van verplegend en overig personeel. De compliantie lijkt toe te nemen bij het gebruik van moderne mobiel apparaten met een accu (77% vs. 59%). Verder zijn er logistieke problemen zoals het operationeel houden van een groot aantal apparaten en

de vergelijkbaarheid van verschillende varianten op de markt. Het gebruik van IPC is aantrekkelijk door de mogelijke effectiviteit zonder het risico op toename van bloedingscomplicaties. De matige compliantie en de onmogelijkheid de therapie in de thuissituatie te continueren zijn duidelijke nadelen. Nieuwere mobiele varianten kunnen mogelijk deze nadelen deels wegnemen en het doel van tenminste 18 uur per dag gebruik te bereiken. IPC lijkt daarmee vooral een toegevoegde waarde te hebben als additief bij farmacologische profylaxe en bij patiënten met een zeer hoog risico op bloedingen.

#### *Rivaroxaban vs. LMWH*

De definitie van bloedingen in de trials met rivaroxaban was significant anders dan in vergelijkbare studies. Operatiewond bloedingen, anders dan bloedingen die een her-operatie vereisten, werden niet gerapporteerd in drie van de studies en de Hb daling werd vergeleken met de postoperatieve waarde. Het resultaat was een onverwacht lage incidentie in het aantal bloedingen in de LMWH arm ten opzichte van van vergelijkbare studies. Verder werd in een deel van de studies in de LMWH arm gekozen voor een preoperatieve start gevolgd door een tweede dosis relatief kort (zes tot acht uur) na de operatie.

Resultaten uit klinische trials zijn doorgaans gebaseerd op sterk geselecteerde populaties patiënten met een relatief laag bloedingsrisico. In een in de ACCP niet meegenomen multicenter observationele studie in >17000 patiënten werd rivaroxaban vergeleken met de lokale standaard behandeling. De standaard behandeling kon bestaan uit onder andere LMWH, VKA, acetylsalicylzuur, fondaparinux en andere DOAC. De enige exclusie criteria waren contra-indicaties beschreven in de lokale product informatie. Er werd een reductie in het aantal symptomatische VTE gevonden bij het gebruik rivaroxaban ten opzichte van ander middelen (OR 0,65; 95%-BI 0,49 tot 0,8) en het effect op ernstige bloedingen was niet statistisch significant verschillend (OR 1,19; 95%-BI 0,73 tot 1,95). In de rivaroxabangroep werd een toename in het aantal niet ernstige bloedingen (OR 1,52 95%-BI 1,29 tot 1,79) en in de frequentie van wondlekkage (OR 3,65 95%-BI 1,78 tot 8,24) gevonden (Turpie, 2014).

De ACCP verwacht op basis van de gepoolde analyse vijf minder symptomatische DVT per 1000 patiënten bij het gebruik van rivaroxaban vs. LMWH en negen meer ernstige bloedingen. In de ACCP zijn dose-finding studies opgenomen, waarin hogere (en lagere) dan de geregistreerde dosis orale Xa remmers zijn getest. Dit kan het risico op bloedingen bij rivaroxaban overschatten. Er werd inderdaad een interactie gevonden tussen dosis orale Xa remmers en ernstige bloedingen, waarbij lagere doses geen (OR, 0.97 [CI, 0.70 to 1.34]), en bij intermediaire doses geen significant verhoogd risico werd gevonden (OR, 1.55 [CI, 0.84 to 2.85]; hoge doses verhoogden het risico op ernstige bloedingen sterk (OR, 2.50 [CI, 1.38 to 4.53]). (Neumann 2012) Vergelijkbare trends werden gevonden voor bloedingen leidend tot heroperatie. Het is niet duidelijk welke doses door de auteurs tot laag, intermediair of hoog werden gerekend. Gezien de relatieve onzekerheid omtrent het risico op/de incidentie van bloedingen bij het gebruik van rivaroxaban en gezien de lange termijn ervaring bij een brede patiëntengroep met LMWH alsmede het aantrekkelijke effect/veiligheid profiel van LMWH indien gestart wordt 12 tot 24 uur na de operatie lijkt LMWH vooralsnog een aantrekkelijker keuze dan rivaroxaban bij patiënten die een THP of TKP ondergaan.

#### *Dabigatran vs. LMWH*

Hoewel dabigatran 150mg resulteerde in meer asymptomatische DVT dan LMWH werd het in een van de studies vergeleken met enoxaparine in de relatief hoge dosering van 2dd 30mmg (ACCP, 2012). De meeste extra VTE waren afkomstig uit deze trial. De door de ACCP geschatte twee extra symptomatische DVT per

1000 patiënten bij de lagere dosering dabigatran worden gecompenseerd door vier extra bloedingen in de LMWH-groep al kwamen die ook meer voor bij de hogere dosering LMWH. Omdat er geen verschil werd gevonden in symptomatische DVT en er een vergelijkbaar risico op bloedingen werd gevonden met beide doseringen dabigatran, kunnen dabigatran en LMWH als gelijkwaardig worden beschouwd. Gezien het nog ontbreken van lange termijn veiligheid gegevens met dabigatran en de uitgebreide ervaring met LMWH is er vooralsnog een voorkeur voor het gebruik van LMWH.

#### *Apixaban vs. LMWH*

De ACCP schat dat met apixaban 7/1.000 minder symptomatische DVT voorkomen dan met LMWH zonder een noemenswaardige stijging in het aantal bloedingen (van acht minder tot vijf meer per 1.000), hoewel er geen reductie werd gezien indien alle symptomatische longembolie en DVT werden gepoold. De bloedingscomplicaties werden mogelijk ook iets onderschat doordat in twee van de drie studies de Hb daling (vergelijkbaar met studies naar rivaroxaban) werd vergeleken met de direct postoperatieve waarde. Een vergelijkbaar resultaat in het reduceren van alle symptomatische DVT (DVT, niet fatale en fatale longembolie) mag derhalve verwacht worden van apixaban en LMWH en een vergelijkbaar lage incidentie van ernstige bloedingen. Exclusie van de resultaten van de studie van Lassen (2007), omdat er in deze studie hogere doseringen werden gebruikt, heeft geen significant effect op de resultaten van de meta-analyse, en wijzigen deze conclusies niet. Gezien het nog ontbreken van lange termijn veiligheid gegevens met apixaban en de uitgebreide ervaring met LMWH is er vooralsnog een voorkeur voor het gebruik van LMWH.

#### *DOACs versus LMWH*

Naast de hierboven beschreven overwegingen voor de specifieke DOACs acht de werkgroep het van belang toe te lichten welke procedure is gevolgd bij het tot stand komen van de aanbevelingen omtrent de DOACs. In de werkgroep zijn de conclusies uit de literatuur, beperkingen van de beschikbare studies (onder andere selectie van patiënten voor de studies, verschillen tussen de Amerikaanse setting en de Nederlandse setting met de trombosedienst), het ontbreken van een antidotum, therapietrouw, mogelijke voordelen voor de patiënt (minder bezoek trombosedienst) uitgebreid besproken. Uit deze discussie kwamen twee mogelijke aanbevelingen: 1. de aanbeveling dat LMWH de voorkeur heeft, en de DOACs als alternatief kunnen worden voorgeschreven en 2. de aanbeveling dat gekozen kan worden voor een LMWH of DOAC. Een kleine meerderheid (54%) van de werkgroepleden heeft de voorkeur gegeven aan de eerste aanbeveling waarbij LMWH de voorkeur heeft boven DOAC. Van belang is te vermelden dat voor de keuze van de beide opties ruimte blijft. Er zal voor deze keuze een option grid worden ontwikkeld (keuzehulp voor patiënten) om patiënten en zorgverleners te ondersteunen in deze keuze.

#### *Acetylsalicylzuur vs. LMWH en geen profylaxe*

In de review van Drescher worden er subgroep analyses gedaan voor de verschillende anticoagulantia (data niet volledig beschreven in studie). Er wordt vermeld dat het voorkomen van DVT niet verschilde tussen acetylsalicylzuur en anticoagulantia wanneer de verschillende middelen los werden vergeleken (acetylsalicylzuur vs. Warfarine: 9,7% vs. 10,7% RR 0,95 [0,56, 1,45]; acetylsalicylzuur vs. Heparine: 10,5% vs. 7,9% RR 1,37 [0,47, 3,96]).

In de ACCP zijn ook studies waarin acetylsalicylzuur wordt vergeleken met geen profylaxe (placebo) beschreven. De PEP trial (2000), waarin de effecten van 160mg acetylsalicylzuur voor 35 dagen wordt vergeleken met placebo, in een routine praktijk waar additionele antitrombotische interventie kon worden toegepast indien nodig. Deze multicentrum trial includeerde 17.444 patiënten (voornamelijk na heupfractuur). Er is op deze studie echter veel kritiek geweest in verband met verandering in de primaire uitkomstmaten en aanpassingen van de sample size. Er waren tevens problemen met de presentatie van de resultaten waardoor de evaluatie van de bloedingen lastig was. De PEP studie had echter ook sterke punten (concealment of allocation, blinding, objectieve uitkomstmaten, bijna volledige follow-up (99,6%)). De resultaten konden echter een voordelig effect van acetylsalicylzuur op niet fatale longembolie aantonen noch uitsluiten (RR 0,72. 95%-IC: 0,53 tot 0,96). De bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval raakt aan de grens van 10%, die door klinici als klinisch relevant wordt beschouwd. De resultaten zijn daardoor imprecies, ondanks het grote aantal geïncludeerde patiënten. Hoewel er 19 VTE geassocieerde doden in de acetylsalicylzuurgroep en 45 in de placebogroep waren, was dit verschil niet klinisch relevant (RR 1,12. 95% BI: 0,94 tot 1,34). Ook werden geen verschillen in bloedingen waarvoor heroperatie nodig was, of overlijden door bloedingen gevonden. Voor patiënten die geen additionele heparine ontvingen waren er geen verschillen in het aantal ernstige bloedingen (acetylsalicylzuur: 95 van 3.711 versus placebo 94 van 3.789). De ACCP concludeert dat op basis van matige kwaliteit bewijs, een lage dosis acetylsalicylzuur voor grote orthopedische ingrepen en gecontinueerd voor 35 dagen resulteert in zeven minder VTE's per 1000 patiënten, maar ten koste gaat van drie mogelijke grote bloedingen, en daarmee de voordelige en nadelige effecten in balans zijn.

De studie van Anderson kregen patiënten op de morgen na THA 5000u of LMHW dalteparine per dag (subcutane injectie) voor tien dagen. Op de achtste tot tiende dag postoperatief werden patiënten gerandomiseerd voor LMWH 5000u (met placebo tabletten) of 81mg acetylsalicylzuur (met placebo injecties). Tijdens deze studie werd rivaroxaban op de markt gebracht, wat een dusdanige invloed had op het rekruteren van deelnemers voor de studie dat de studie afgebroken moest worden. Hierdoor kon de data wel gebruikt worden voor een non-inferiority analyse, maar was de power onvoldoende om superioriteit van een van beide middelen aan te tonen. In de studie wordt geconcludeerd dat verlengde profylaxe voor 28 dagen met acetylsalicylzuur niet inferieur was aan dalteparine voor de preventie van VTE na THA in patiënten die de eerste tien dagen postoperatief dalteparine kregen.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-04-2016

Laatst geautoriseerd : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

ACCP: Falck-Ytter Y, Francis CW, et al. Prevention of VTE in orthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and

Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. [Review]. Ann Intern Med 2013;159(4):275-84.

Bjørnå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. J Bone Joint Surg Br. 2006;88(3):386-391.

Colwell CW, Kwong LM, Davidson BL. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic patients. J Arthroplasty 2006;21: 36-45.

Comerota AJ, Katz ML, White JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? Am J Surg. 1992;164(3):265-268.

Cornwell EE III, Chang D, Velmahos G, et al. Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis. Am Surg. 2002;68(5):470-473.

Drescher FS, Sirovich BE, Lee A, et al. Aspirin versus anticoagulation for prevention of venous thromboembolism major lower extremity orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. Journal of Hospital Medicine (Online) 2014;9(9):579-85.

Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II<sup>®</sup>). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thrombosis & Haemostasis 2011 Apr;105(4):721-9.

Hill J, Treasure T; National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. BMJ. 2010;340:c95.

PEP trial collaborative group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000;335: 1295-1302.

Turpie AG, Haas S, Kreuz R, et al. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment. Thrombosis & Haemostasis 2014;111(1):94-102.

Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. Thrombosis & Haemostasis 2011 Mar;105(3):444-53.

White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. Arch Intern Med 1998;158:1525-31.

Zou Y, Tian S, Wang Y, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. Blood Coagulation & Fibrinolysis 2014;25(7):660-4.

# Besluitvorming over tromboseprofylaxe bij polytrauma patiënten

## Uitgangsvraag

Wat is beste vorm van tromboseprofylaxe bij grote traumatologie (inclusief neurotrauma, 'spinal cord injury' en traumatische wervelkolom chirurgie)?

Voor heupfractuur en onderste extremiteit letsels is een aparte module beschikbaar (zie gerelateerde modules).

## Aanbeveling

Geef ernstige trauma patiënten routinematig LMWH of (indien mogelijk) als alternatief mechanische profylaxe (bij voorkeur een Intermitterende pneumatische compressie (IPC)).

Geef traumapatiënten met een verhoogd risico op VTE (bijvoorbeeld acute spinal cord injury, hersenletsel, spinale chirurgie voor trauma) farmacologische profylaxe met een LMWH en indien mogelijk daarnaast mechanische profylaxe (bij voorkeur IPC).

Start in het geval van een contra-indicatie voor LMWH (indien mogelijk) mechanische profylaxe. Geef LMWH zodra het bleedingsrisico is afgenomen of een andere contra-indicatie is verdwenen (zie aanverwante tabel trauma patiënten met een hoog risico op bloedingen)

Het plaatsen van een vena cava filter wordt niet geadviseerd als primaire profylaxe bij traumapatiënten.

## Inleiding

Besluitvorming over tromboseprofylaxe bij polytrauma patiënten (Injury Severity Score (ISS) >15) is complex (Baker, 1974). Hoewel het trauma, de immobilisatie en de gerelateerde ingrepen alle bijdragen aan een hoog risico op VTE wegen ook de ernstige consequenties gerelateerd aan bleedingscomplicaties zwaar (met name abdominale, spinale en cerebrale letsels).

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte symptomatische DVT een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en ernstige bloeding een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

## Conclusies

Laag	Het is mogelijk dat LMWH en IPC het risico op VTE meer reduceren dan dat er bloedingen (LMWH) of huidcomplicaties (IPC) worden veroorzaakt in patiënten met zowel een matig risico op VTE en bloedingen.
GRADE	<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>



<b>Laag</b>	Het is mogelijk dat bij patiënten met een hoog risico op VTE en een matig risico op ernstige bloedingen het toevoegen van mechanische profylaxe aan farmacologische profylaxe het risico op VTE verder reduceert.
<b>GRADE</b>	<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

<b>Matig</b>	Het is mogelijk dat bij patiënten met een hoog risico op VTE en een hoog risico op bloedingen LWMH een vergelijkbaar aantal VTE voorkomt als het bloedingen veroorzaakt. Mechanische profylaxe reduceert hier het aantal VTE ten koste van huidcomplicaties maar zonder het risico op bloedingen te verhogen.
<b>GRADE</b>	<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

### Samenvatting literatuur

In de ACCP wordt beschreven dat er 19 trials naar diverse groepen gemiddeld tot ernstig gewonde patiënten (acht studies naar spinal cord injury, vier studies orthopedische letsels) werden gevonden. In deze studies worden zowel mechanische (onder andere IPC, myostimulatie, continuous passive motion) als farmacologische (LDUH, LMWH) interventies beschreven. Er werden geen studies gevonden die IVC (inferior vena cava) filter onderzochten. Beperkingen van deze studies waren kleine studie populaties, incomplete of niet- blinderen, onduidelijke randomisatieprocedure, gebruik van surrogaat uitkomsten, exclusie grote aantallen gerandomiseerde patiënten en imprecieze resultaten. Hierdoor zijn er op basis van deze studies geen conclusies van matige of hoge bewijskracht te trekken. Daarom heeft de ACCP zich gebaseerd op resultaten van studies (met hogere bewijskracht) binnen andere studie populaties.

#### *Baseline risico, risico factoren, risico stratificatie voor VTE*

Het risico op symptomatische trombose bij polytrauma patiënten ligt tussen >1% tot 7,6%. Het risico is het hoogste bij wervelkolom trauma (2,2% ondanks profylaxe), acute spinal cord injury (5 tot 6%) en hersenletsel (3 tot 5% bij patiënten die farmacologische profylaxe kregen binnen 24 tot 48 uur; tot 15% indien farmacologische profylaxe werd uitgesteld tot na 48 uur). In een systematische review hadden patiënten met wervelfracturen een hogere kans op VTE dan ander trauma patiënten (OR 2,3 95%BI 1,4 tot 3,6). Hoge leeftijd wordt in verschillende studies als risicofactor aangewezen (ACCP, 2012). Andere mogelijke risico factoren (inconsequent aanwezig in verschillende studies) zijn: bloedtransfusie, chirurgie, femur- en tibia fracturen, spinal cord injury, hersenletsel, grote operaties, onderste extremiteit fracturen, veneuze letsels, >3 dagen beademing, man, negroïde, paraplegie, multiple comorbiditeit.

De ACCP schat het risico op VTE bij ernstig trauma op 3 tot 5%, oplopend naar 8 tot 10% bij patiënten met traumatisch hersenletsel, spinal cord injury en patiënten die spinale chirurgie moeten ondergaan.

#### *Baseline risico, risico factoren en risicostratificatie voor ernstige bloedingscomplicaties*

Het risico op ernstige bloedingen bij trauma patiënten die geen tromboseproylaxe kregen is 0,7% (95% BI 0,2 tot 1,7%). Dit is waarschijnlijk een ondergrens van het basis risico, omdat patiënten met een hoog bloedingsrisico vaak worden geëxcludeerd voor tromboseproylaxe onderzoeken. Hoewel er weinig data

beschikbaar zijn over bloedingscomplicaties geassocieerd met tromboseprofylaxe bij trauma patiënten wordt er terughoudendheid geadviseerd voor farmacologische profylaxe bij patiënten een hoog risico op bloedingen; Tabel 1.

**Tabel 1. Trauma patiënten met een hoog risico op bloedingen**

Ernstig hersenletsel
Conservatief behandeld lever- of miltletsel
Nierfalen (<30)
Wervelfractuur met epiduraal hematoom
Ernstige trombocytopenie (<50X10l)
Stollingsstoornissen

*Profylaxe voor patiënten met een matig risico op VTE en matig risico voor ernstige bloedingen*

Bij patiënten met een gemiddeld risico op VTE en een gemiddeld risico op ernstige bloeding voorkomt een LMWH vier keer zoveel niet-fatale VTE's als het niet niet-fatale bloedingen veroorzaakt. De reductie van het VTE risico geldt ook voor elastische kousen of IPC ten koste van een onbekend aantal huidcomplicaties.

*Profylaxe voor patiënten met een hoog risico op VTE en gemiddeld risico voor ernstige bloedingen*

Voor patiënten met een hoog risico op VTE en een gemiddeld risico op ernstige bloeding (wervelkolom letsels) ligt het aantal voorkomen VTE's door het gebruik van LMWH zelfs op tien keer zoveel als het aantal ernstige bloedingen dat door LMWH wordt veroorzaakt. Per 1000 patiënten kan ook een reductie in van vier fatale VTE verwacht worden. Het toevoegen mechanische profylaxe levert een extra reductie van 15 niet fatale VTE op, ten koste van een onbekend aantal huidcomplicaties.

*Profylaxe voor patiënten met een hoog risico op VTE en hoog risico voor ernstige bloedingen*

Bij patiënten die zowel een hoog risico op VTE als een hoog risico op ernstige bloedingen hebben (neurotrauma), is het aantal VTE's dat voorkomen wordt door farmacologische profylaxe net iets hoger dan het aantal bloedingen dat het veroorzaakt. In deze patiënten voorkomt mechanische profylaxe een aanzienlijk aantal niet fatale VTE, waarbij het huidcomplicaties veroorzaakt maar zonder het risico op bloedingen te verhogen.

## Zoeken en selecteren

Er werd voor deze module gebruik gemaakt van de ACCP richtlijn van 2012 (ACCP, 2012). Er werd geen aanvullende systematische search gedaan.

## Overwegingen

De kwaliteit van de bewijsvoering is laag. LMWH lijkt aangewezen in patiënten met een matig risico op bloedingen. Mechanische profylaxe is een goed alternatief bij patiënten met zowel een matig risico op bloedingen en VTE. Mechanische profylaxe toegevoegd aan farmacologische profylaxe lijkt het risico op trombose verder te reduceren in patiënten met een zeer hoog risico op VTE (zoals bij patiënten met wervelkolom letsels met of zonder spinal cord injury). Bij patiënten met een zeer hoog risico op ernstige bloedingen lijkt mechanische profylaxe het meest aangewezen. Indien voor mechanische profylaxe wordt

gekozen wordt bij voorkeur een IPC boven het gebruik van een voerpomp of compressie kousen geadviseerd. Bij de keuze voor IPC dient ook de vaak lage therapie trouw in acht te worden genomen. Actieve monitoring wordt geadviseerd, draagbare apparaten met batterij voeding helpen bij het doel van tenminste 18 uur per dag gebruik. Mechanische profylaxe is daarbij vaak niet mogelijk bij onderste extremiteitsletsels, huidproblemen, perifere vaatlijden en gipsimmobilisatie. Mechanische profylaxe aan de contralaterale extremiteit wordt afgeraden als enige vorm van profylaxe.

In de meeste trials werd twee uur preoperatief gestart met LMWH, het risico profiel is zeer waarschijnlijk beter indien er meer dan 12 uur voor of 12 tot 24 uur na de operatie gestart wordt met tromboseprofylaxe (zie ook module 'Start Tromboseprofylaxe bij trombose').

De optimale duur van tromboseprofylaxe bij spinal cord injury is niet goed onderzocht. Een retrospectieve studie met >16.000 patiënten toonde dat meer dan 90% van de VTE's die binnen een jaar na het trauma ontstonden zich voordeden in de eerste 91 dagen. Een profylaxeduur van drie maanden lijkt daarom gerechtvaardigd bij spinal cord injury.

Er werden geen studies gevonden die IVC filter onderzochten bij deze patiënten categorie, derhalve kan het gebruik van een IVC niet worden aanbevolen.

Geadviseerd wordt om de door de fabrikant geadviseerde en/of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-04-2016

Laatst geautoriseerd : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, et al. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma 1974;14:187-196.

# Tromboseprofylaxe bij electieve rugchirurgie

## Uitgangsvraag

Wat is beste vorm van tromboseprofylaxe bij electieve rugchirurgie?

## Aanbeveling

Overweeg mechanische profylaxe met IPC of een LMWH voor patiënten die rugchirurgie ondergaan. Geef bij additionele risicofactoren (zie aanverwant tabel "bijkomende individuele risicofactoren voor VTE") of de aanwezigheid van een spinale maligniteit mechanische profylaxe met een IPC of LMWH.

Overweeg om aan patiënten met risicofactoren voor VTE (zie overwegingen) voor wie initieel is gekozen voor IPC, tromboseprofylaxe met een LMWH te geven zodra adequate hemostase is bereikt en het bloedingsrisico is verminderd.

## Inleiding

Rugchirurgie wordt gekenmerkt door een laag risico op symptomatische trombo-embolie (0,5%) bij patiënten zonder additionele risicofactoren (maligniteit) (ACCP, 2012). Bij electieve spinale chirurgie is er ook een laag risico op spinale bloedingen (<0,5%), deze bloedingen kunnen echter zeer ernstige consequenties hebben (Gould, 2012).

## Elastische kousen versus geen profylaxe

Het risico op VTE voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk lager na elastische kousen dan na geen profylaxe.

Het risico op huidcomplicaties voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk hoger na elastische kousen dan na geen profylaxe.

*Bronnen (ACCP, 2012)*

## Conclusies

<b>Matig GRADE</b>	<p><b>LMWH versus geen profylaxe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Het risico op VTE voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk lager na LMWH dan na geen profylaxe.</li> <li>◦ Het risico op bloedingen voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk hoger na LWMH dan na geen profylaxe.</li> </ul> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
------------------------	---

<b>Matig GRADE</b>	<p><b>Elastische kousen versus geen profylaxe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Het risico op VTE voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk lager na elastische kousen dan na geen profylaxe.</li> <li>◦ Het risico op huidcomplicaties voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is waarschijnlijk hoger na elastische kousen dan na geen profylaxe.</li> </ul> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
------------------------	--

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p><b>IPC versus geen profylaxe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Het risico op VTE voor patiënten die rug chirurgie ondergaan is mogelijk lager na IPC dan na placebo.</li> <li>◦ Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van (huid)complicaties na IPC in vergelijking met placebo.</li> </ul> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
--------------------------------	---

<b>Zeer laag GRADE</b>	<p><b>IPC versus andere profylaxe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Voor het risico op DVT in vergelijkingen van IPC met LWMH of IPC met compressiekousen kan een verschil niet worden aangetoond of uitgesloten.</li> <li>◦ Het risico op huidcomplicaties na IPC is mogelijk lager dan na elastische kousen.</li> <li>◦ Het risico op majeure bloedingen is mogelijk hoger na LWMH dan na IPC.</li> </ul> <p><i>Bronnen (ACCP, 2012)</i></p>
--------------------------------	---

## Samenvatting literatuur

In de ACCP worden zes gerandomiseerde studies beschreven. Het bewijs is steeds van lage kwaliteit: het gaat om kleine aantallen, onduidelijke randomisatie, incomplete blinding en asymptomatische trombose als uitkomstmaat. Het betreft een zeer heterogene populatie met ingrepen variërend van HNP chirurgie tot wervelkolom fusies. In de studies worden verschillende vergelijkingen gemaakt (farmacologische profylaxe vs. Placebo, ongefractioneerde heparine met LMWH). Drie studies vergeleken verschillende vormen van mechanische profylaxe met of zonder farmacologische profylaxe. Tevens werd een meta-analyse beschreven waarin de resultaten van deze en een aantal andere studies (die tevens neurochirurgische patiënten includeren) (Collen, 2008). Omdat de studies met verschillende chirurgische patiënten een hogere kwaliteit hadden en een meer nauwkeurige inschatting van het relatief risico mogelijk maakten is er voor gekozen deze studies als indirect bewijs te gebruiken.

#### *IPC versus geen profylaxe*

De auteurs vonden op basis van twee studies een risicoreductie voor VTE (gebaseerd op alle gerapporteerde gevallen van (a)symptomatische DVT) van 59% (RR 0,41; 95%-BI 0,21 tot 0,78) van IPC ten opzichte van placebo. Over het aantal (huid)complicaties was geen data beschikbaar.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische VTE is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen in de studies (niet blind, in- en exclusiecriteria niet duidelijk beschreven), indirectheid (surrogaat uitkomst: asymptomatische DVT, ook niet rug chirurgie patiënten zijn geïnccludeerd).

#### *LMWH versus geen profylaxe*

De gepoolde resultaten van drie studies tonen een verlaagde kans op symptomatische VTE na LMWH in vergelijking met geen profylaxe (OR 0,31 95%-BI 0,12 tot 0,81). Het risico op bloedingen werd gerapporteerd in zeven studies, waarbij een verhoogd risico op majeure bloedingen na LMWH in vergelijking met geen profylaxe werd gezien (OR 2,03, 95%-BI: 1,37 tot 3,01).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en majeure bloedingen is met een niveau verlaagd naar matig gezien indirectheid (geen van de studies beschreven spinale chirurgie, en slechts in twee studies die neurochirurgie onderzochten werden 1% tot 15% spinale chirurgie patiënten geïnccludeerd).

#### *Compressie kousen versus geen profylaxe*

De gepoolde resultaten van acht studies tonen een verlaagde kans op symptomatische VTE na Compressie kousen in vergelijking met geen profylaxe (RR 0,35 95%-BI 0,26 tot 0,47). Het optreden van huidcomplicaties (gebarsten huid, ulcera, blaren, necrose) werd gerapporteerd in één studie, waarbij een verhoogd risico op huidcomplicaties na compressie kousen (64 van 1262 patiënten (5,1%)) in vergelijking met geen profylaxe (16 van 1262 (1,3%)) werd gezien (RR 4,18, 95%-BI: 2,4 tot 7,27).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en majeure bloedingen is met een niveau verlaagd naar matig gezien indirectheid (geen van de studies beschreven spinale chirurgie, en slechts in twee studies die neurochirurgie onderzochten werden 1% tot 15% spinale chirurgie patiënten geïnccludeerd).

#### *IPC versus andere profylaxe*

Voor het risico op DVT in vergelijkingen van IPC met LMWH (RR, 0,79; 95% BI, 0,30 tot 2,12) of IPC met compressiekousen (RR, 0,81; 95% CI, 0,32 tot 1,78) kon een verschil niet worden aangetoond of uitgesloten. Het risico op huidcomplicaties na IPC was lager dan na compressie kousen (1,3% versus 5,1%; RR 0,25 (0,14 tot 0,43)). Het risico op majeure bloedingen was hoger na LMWH dan na IPC (RR 2,03, 95%-BI: 1,37 tot 3,01).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten DVT en huidcomplicaties en bloedingen werd met drie niveaus verlaagd naar 'zeer laag', gezien beperkingen in de studieopzet, indirectheid en imprecisie (betrouwbaarheidsinterval omvat zowel een positief als negatief effect).

## Zoeken en selecteren

Voor deze module is gebruik gemaakt van de ACCP richtlijn van 2012 (Gould, 2012). Er is geen aanvullende systematische literatuursearch verricht.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte symptomatische DVT en majeure bloedingen voor de besluitvorming relevante uitkomstmaten.

## Overwegingen

Het basisrisico op het krijgen van een symptomatische VTE binnen 91 dagen na spinale chirurgie was laag: 0,5% (95% BI 0,4 tot 0,5%) bij patiënten zonder maligniteit en matig: 2,0% (95% BI 1,4 tot 2,6%) bij patiënten die aan een spinale maligniteit werden geopereerd (White, 2003).

Het basisrisico op ernstige bloedingen (epiduraal hematoom) is waarschijnlijk <0,5%, maar de consequenties hiervan zijn potentieel zeer ernstig. Risicofactoren voor VTE bij patiënten die spinale chirurgie ondergaan zijn: een gecombineerde anterieure en posterieure benadering, multiple operatie-niveaus en patiënt-gerelateerde factoren, zoals oudere leeftijd, VTE in de voorgeschiedenis en maligniteit (Oda, 2000; Epstein, 2005) Bij patiënten met een laag risico op VTE wordt naar schatting evenveel reductie wat betreft het aantal VTE's bereikt ten opzicht van placebo met IPC, LMWH en compressiekousen. Deze kleine reductie met LMWH staat tegenover eenzelfde kleine verhoging van de kans op majeure bloedingen en de kans op huidcomplicaties bij IPC en compressie kousen. Bij patiënten met een matige kans op VTE worden grotere reducties verwacht wat betreft de kans op VTE. Hoewel de balans tussen voor- en nadelen van farmacologische en mechanische profylaxe ten opzichte van geen profylaxe duidelijk in het voordeel uitvalt van wel profylaxe, is deze afweging veel minder duidelijk bij het vergelijk tussen farmacologische en mechanische profylaxe. Aldus de ACCP 2012 is IPC te prefereren over LMWH indien de consequenties van niet fatale ernstige bloedingen tenminste twee keer ernstiger worden beschouwd als de consequenties van niet fatale longembolie. Bij de keuze voor IPC dient ook de vaak lage therapie trouw in acht te worden genomen. Actieve monitoring wordt geadviseerd en draagbare apparaten met batterij voeding helpen bij het doel van tenminste 18 uur per dag gebruik. Geadviseerd wordt om de door de fabrikant geadviseerde en in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe (zie ook tabel "Tabel profylactische en therapeutische doseringen anticoagulantia" in de aanverwante producten bij deze richtlijn). Ondanks het ontbreken van voldoende gegevens omtrent de

optimale start van tromboseprofylaxe bij rug chirurgie is het waarschijnlijk dat de richtlijnen uit de module "tromboseprofylaxe bij grote ingrepen trombose" ook bij deze patiënten categorie zullen leiden tot het meest gunstige risicoprofiel.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-04-2016

Laatst geautoriseerd : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, et al. The Injury Severity Score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma 1974;14:187-196.



# Tromboseprofylaxe bij arthroscopische ingreep van de knie

## Uitgangsvraag

Wat is de beste vorm van tromboseprofylaxe bij een arthroscopische ingreep van de knie?

## Aanbeveling

Geef geen tromboseprofylaxe (anders dan vroege mobilisatie) bij patiënten die een artroscopie van de knie ondergaan.

Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH (zeven dagen) bij patiënten met een voorgeschiedenis van VTE.

Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH (zeven dagen) bij een verlengde (reconstructieve) ingreep of een gecompliceerde ingreep bij patiënten met risicofactoren voor VTE (zie aanverwante tabel 'bijkomende individuele risicofactoren voor VTE').

## Inleiding

Artroscopie van de knie is de meest uitgevoerde operatie in de orthopedische chirurgie met wereldwijd meer dan 3 miljoen ingrepen per jaar. De operatie wordt doorgaans uitgevoerd in een poliklinische setting en doorgaans bij relatief jonge patiënten. Meest uitgevoerde procedures zijn een meniscectomie, kraakbeen behandeling en voorste kruisband reconstructie. In Nederland wordt momenteel doorgaans geen profylaxe gegeven of een korte periode LMWH (meest alleen gedurende opname).

## Conclusies

<b>Geen GRADE</b>	Er zijn te weinig gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van symptomatische VTE bij het gebruik van LMWH in vergelijking met geen profylaxe bij een routinematige arthroscopie bij patiënten zonder extra risicofactoren.  <i>Bronnen (Ramos, 2008)</i>
-------------------	---

<b>Geen GRADE</b>	Er zijn te weinig gegevens van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van ernstige bloedingen na LMWH in vergelijking met geen profylaxe bij een routinematige arthroscopie bij patiënten zonder extra risicofactoren.
-------------------	---

## Samenvatting literatuur

Een Cochrane systematische review beschreef de resultaten van vier RCT's bij 527 patiënten die een arthroscopie van de knie ondergingen, voor een voorste kruisbandreconstructie, meniscectomieën of andere interventie (Ramos, 2008). LMWH werd (ongeblindeerd) vergeleken met geen profylaxe.

Er werd een symptomatische longembolie gerapporteerd (in de LMWH-groep). Er traden geen ernstige bloedingen op, en er werd in geen van de studies een heroperatie in verband met bloedingen gerapporteerd.

Een andere recentere studie vergeleek 14 dagen LMWH met GCS (Camporese, 2008). Hoewel er minder symptomatische DVT werden gevonden in de LMWH-groep (RR 0,2, 95%-BI 0,07 tot 0,62) werd deze studie voortijdig gestaakt, wegens meer bloedingen in de LMWH-groep (hoewel dit effect statistisch niet kon worden aangetoond door het relatief kleine aantal events).

De bewijskracht voor de uitkomstmaten asymptomatische DVT, niet-fatale bloeding en ernstige bloedingen werd met drie niveaus verlaagd naar zeer laag gezien het geringe aantal patiënten en events (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (niet geblindeerd, onduidelijke randomisatieprocedure, vroegtijdig afbreken van studie).

## Zoeken en selecteren

Voor deze module is gebruik gemaakt van de ACCP richtlijn van 2012 (Falck-Ytter, 2012). Er is geen aanvullende systematische search gedaan.

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte symptomatische DVT en majeure bloedingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

## Overwegingen

Gelet op de hoge frequentie van artroscopie wereldwijd, is het geringe aantal patiënten in gerandomiseerd onderzoek naar tromboseprofylaxe opvallend. Omdat het risico op symptomatische VTE laag lijkt (1,5 tot 2%), waarbij er volgens de ACCP naar schatting 9 tot 15 minder symptomatische VTE's per 1000 patiënten te verwachten zijn met LMWH, en er een potentieel risico is op meer ernstige bloedingen met LMWH (drie meer per 1000 patiënten), lijkt routinematige tromboseprofylaxe met LMWH niet aangewezen. Echter, bewijs van een voordelig effect bij hoog-risicopopulaties kan waarschijnlijk worden geëxtrapoleerd naar patiënten met een hoger DVT risico, met name patiënten met extra risicofactoren zoals gedefinieerd in de aanverwante tabel "bijkomende individuele risicofactoren voor VTE". Adequate literatuur (RCTs en systematische reviews) over uitgebreidere reconstructieve (bijvoorbeeld kruisbandchirurgie) of gecompliceerde en/of langdurige knieartroscopieën is niet voorhanden; dit geldt zowel voor de aard van profylaxe als de duur ervan. Voor artroscopieën van de enkel en andere gewrichten geldt hetzelfde. De meningen over het beleid bij patiënten met een verhoogd risico op VTE lopen uiteen.

Geadviseerd wordt om de door de fabrikant geadviseerde en/of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe. Ondanks het ontbreken van voldoende gegevens omtrent de optimale start van tromboseprofylaxe bij arthroscopie is het waarschijnlijk dat de richtlijnen uit module "*Tromboseprofylaxe bij grote orthopedische en traumatologische ingrepen*" ook bij deze patiënten categorie zullen leiden tot het meest gunstige risicoprofiel. De duur van tromboseprofylaxe in de verschillende

trials varieerde van vier tot 30 dagen waarbij een duur van zeven tot 14 dagen het meeste voorkwam. Op basis van een studie lijkt een duur van zeven dagen de voorkeur te hebben hoewel de bewijskracht ook hiervoor laag is (Camporese, 2008).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-04-2016

Laatst geautoriseerd : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Chest. 2012;141(2\_suppl):e227S-e277S. doi:10.1378/chest.11-2297.

Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, et al. KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial . Ann Intern Med. 2008;149(2):73-82.

Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, et al. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy . Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD005259 .

Falck-Ytter Y1, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-325S.

## Preventie trombose bij gipsen en onderste extremiteit letsel

### Uitgangsvraag

Wat is de beste vorm van tromboseprofylaxe bij een geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie ondergaan?

### Aanbeveling

Geef geen farmacologische tromboseprofylaxe aan patiënten die een gipsimmobilisatie ondergaan.

Overweeg patiënten met een of meerdere risicofactoren voor VTE (zie aanverwante tabel bijkomende individuele risicofactoren voor VTE) en een uitgebreid trauma en/of chirurgie aan de onderste extremiteit, farmacologische tromboseprofylaxe te geven met een LMWH gedurende de gipsimmobilisatie.

### Inleiding

Onderste extremiteit letsels zijn een heterogene mix van fracturen rond knie niveau, peesletsels en kraakbeenletsels van knie en enkel. Er is substantieel minder bewijs over de tromboseprofylaxe bij deze letsels ten opzichte van grote orthopedische chirurgie. Het risico op DVT neemt echter toe naar mate het letsel zich dichterbij de knie bevindt (ACCP, 2012). Het exacte risico varieert in studies afhankelijk van de studie populatie en de screening methode voor trombose die werd gekozen.

### Conclusies

<b>Laag</b>	Het is onduidelijk of het gebruik van LMWH het risico op symptomatische DVT reduceert bij patiënten met een geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie moeten ondergaan ten opzichte van placebo.
<b>GRADE</b>	<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

<b>Laag</b>	Het is onduidelijk of het gebruik van LMWH het risico op niet-fatale longembolie reduceert bij patiënten met een geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie moeten ondergaan ten opzichte van placebo.
<b>GRADE</b>	<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

<b>Matig</b>	Het is onduidelijk of het gebruik van LMWH het risico op majeure bloedingen verhoogt bij patiënten met een geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie moeten ondergaan ten opzichte van placebo.
<b>GRADE</b>	<i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

### Samenvatting literatuur

Een Cochrane (Testroote, 2008) analyseert zes studies met meer dan 1500 patiënten met geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit waarin tromboprofylaxe van eenmaal daags LMWH werd vergeleken met geen tromboprofylaxe. Patiënten kregen minimaal een week profylaxe, maar meestal totdat het gips werd verwijderd. De ACCP 2012 (paragraaf 3.0) verrichtte een meta-analyse waarvoor gecombineerde data van de Cochrane (Testroote, 2008) systematische review, en een additionele multicenter studie in abstract vorm beschikbaar waren (Selby, 2007).

### *Symptomatische DVT*

Er werd geen positief effect van het LMWH gebruik gezien op symptomatische DVT (RR 0,34; 95% BI 0,09 tot 1,28).

### *Longembolie*

Er was een longembolie in de LMWH-groep (576 patiënten) en twee longembolieën in de placebogroep (585 patiënten) (RR 0,34 [95% BI, 0,09 tot 1,28]).

### *Majeure bloedingen*

Er werden twee ernstige bloedingen gezien in de LMWH-groep (576 patiënten), versus geen in de placebogroep (585 patiënten (RR 5,14 (0,25 tot 106))).

De patiënt populatie was heterogeen en patiënten met een hoog risico op VTE werden geëxcludeerd. Het niveau van de bewijskracht voor de uitkomstmaat 'niet fatale longembolie' werd in de ACCP richtlijn naar beneden bijgesteld in verband met gebrek aan precisie (weinig events, in de betrouwbaarheidsinterval ligt zowel een positief als negatief effect). De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'symptomatische DVT' werd met twee niveaus verlaagd naar 'laag' in verband met inconsistentie (klinische heterogeniteit patiëntpopulatie en heterogeniteit in het absolute risico). De bewijskracht voor 'majeure bloedingen' werd met één niveau verlaagd naar 'matig' in verband imprecisie.

## **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. De literatuur is overgenomen uit de ACCP richtlijn van 2012.

## **Overwegingen**

Van de Cochrane review die hierboven is beschreven is een nieuwe versie verschenen met search tot juni 2013 (Testroote, 2014). Er werden echter geen nieuwe studies geïnccludeerd. Hoewel in de Cochrane review (2014) wel een positief effect werd gevonden van het gebruik van LMWH op de reductie van symptomatische VTE, werd gebruik gemaakt van andere gegevens dan in de ACCP. Verder werden in de Cochrane review de ontbrekende gegevens over symptomatische VTE uit een van de studies aangevuld met die uit een eerdere publicatie van dezelfde auteur. Voor deze richtlijn is er gekozen om de analyse van de ACCP gebaseerd op de Cochrane van 2008 aangevuld met een vooralsnog alleen in abstract beschikbare studie (Selby, 2007) studie het zwaarst te laten wegen. De resultaten van de studies hebben derhalve vooralsnog geen voordelen aangetoond van tromboprofylaxe voor patiënten met een geïsoleerd letsel van de onderste extremiteit die een

gipsimmobilisatie moeten ondergaan. Omdat patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van DVT steeds werden geëxcludeerd in trials, zou het wel kunnen zijn dat patiënten met een hoog risico op VTE (zie aanverwante tabel bijkomende individuele risicofactoren voor VTE afkomstig uit de module "tromboseprofylaxe bij chirurgische patiënten") wel baat hebben bij farmacologische tromboseprofylaxe. Hetzelfde zou kunnen gelden voor patiënten met een uitgebreid trauma of uitgebreide chirurgie aan de onderste extremiteit die een gipsimmobilisatie dienen te ondergaan hoewel het bewijs hiervoor laag is.

In diverse ziekenhuisrichtlijnen wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten van wie de knie óf enkel geïmmobiliseerd wordt en patiënten bij wie de knie én enkel geïmmobiliseerd worden (één versus twee 'grotere' gewrichten). Bij patiënten bij wie slechts knie symptomatische óf enkel geïmmobiliseerd is zou er geen indicatie zijn voor actieve profylaxe, terwijl dat bij patiënten bij wie beide gewrichten zijn geïmmobiliseerd wel het geval zou zijn. Hoewel het risico op VTE toeneemt met meer proximaal gelocaliseerde fracturen van het onderbeen is dit onderscheid niet terug te vinden in deze literatuur.

Geadviseerd wordt om de door de fabrikant geadviseerde en/of in trials geëvalueerde dosering te gebruiken bij het voorschrijven van farmacologische profylaxe. Ondanks het ontbreken van voldoende gegevens omtrent de optimale start van tromboseprofylaxe bij gipsimmobilisatie is het waarschijnlijk dat de richtlijnen uit de modules "Start profylaxe grote orthopedische ingrepen" en "Keuze en duur profylaxe grote ingrepen" (zie gerelateerde modules) ook bij deze patiënten categorie zullen leiden tot het meest gunstige risicoprofiel.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-04-2016

Laatst geautoriseerd : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

## Referenties

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Chest. 2012;141(2\_suppl):e2275-e2775. doi:10.1378/chest.11-2297.

Falck-Ytter Y, Francis CW, et al. Prevention of VTE in orthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

Selby R, Geerts WH, Kreder HJ, et al. Clinically-Important Venous ThromboEmbolic (CIVTE) following isolated leg fractures distal to the knee: epidemiology and preventions: the D-KAF (Dalteparin in Knee to Ankle Fracture) trial [abstract]. J Thromb Haemost. 2007;5(suppl 2):O-T-051.

Testroote M, Stigter W, de Visser DC, et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD006681.

Testroote M, Stigter WA, Janssen L, et al. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD006681.

# De optimale preventieve behandeling voor symptomatische veneuze trombo-embolie voor opgenomen patiënten met een acute medische (hierna te noemen niet-chirurgische) aandoening

## Uitgangsvraag

Wat is de optimale preventieve behandeling voor symptomatische veneuze trombo-embolie voor opgenomen patiënten met een acute medische (hierna te noemen niet-chirurgische) aandoening?

## Aanbeveling

Geef bij voorkeur geen tromboseprofylaxe bij opgenomen niet-chirurgische patiënten met een laag tromboserisico (zoals patiënten zonder of met slechts één risicofactor voor VTE of een Padua predictie score  $<4$  (zie aanverwante tabel padua predictie score)).

Overweeg tromboseprofylaxe met anticoagulantia bij niet-chirurgische patiënten met een hoog tromboserisico, zoals patiënten met meerdere risicofactoren voor VTE of een Padua predictie score  $\geq 4$  (tabel padua predictie score). LMWH is hierbij het middel van eerste keus; het gebruik van fondaparinux is een alternatief.

Overweeg geen tromboseprofylaxe te geven aan patiënten met een contra-indicatie voor medicamenteuze tromboseprofylaxe, zoals bij een bloeding of de aanwezigheid van meerdere risicofactoren voor bloeding (zie aanverwante tabel risicofactoren voor een bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten).

Overweeg mechanische profylaxe met elastische compressie kousen bij patiënten met een hoog tromboserisico (tabel risicofactoren voor een bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten) en een contra-indicatie voor medicamenteuze tromboseprofylaxe.

Geef geen verlengde profylaxe langer dan de duur van immobilisatie of opname.

## Inleiding

Ziekenhuisopname voor een niet-chirurgische aandoening is onafhankelijk geassocieerd met een acht keer zo hoog relatief risico op veneuze trombo-embolie (VTE). De prevalentie van asymptomatische VTE bij niet-chirurgische ziekenhuispatiënten ligt tussen de 10 en 15%. Symptomatische VTE in deze populatie is ongewoon. In een review werd dit vastgesteld bij 239 van 6.332 patiënten (0,6%) (Bergman, 2002). Het gebruik van mechanische profylaxe methoden wisselt sterk per ziekenhuis en per afdeling. Mechanische methoden als graduele drukkousen of intermitterende pneumatische compressie (IPC) worden het meest gebruikt bij patiënten met een indicatie voor tromboseprofylaxe en een contra-indicatie voor antistolling. Mogelijk voordeel van mechanische methoden is dat zij het risico op bloedingen niet verhogen. Er is echter nog veel onduidelijkheid over het effect van deze methoden op het tromboserisico bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. De meeste studies in deze patiëntengroep zijn gedaan bij neurologische patiënten.

In de ACCP richtlijn van 2012 (Kahn, 2012, paragraaf 2.7) worden deze methoden beschreven. In deze module worden de studies uit de ACCP richtlijn beschreven, en worden recentere studies toegevoegd aan de literatuuranalyse.

In deze module worden de volgende vragen beantwoord:

- Welke risicofactoren voor trombose en bloeding kan gebruikt worden?
- Wat is de optimale medicamenteuze tromboseprofylaxe voor niet-chirurgische patiënten?
- Hebben mechanische methoden een toegevoegde waarde in het voorkomen van symptomatische DVT en longembolie (LE) in vergelijking met placebo en in combinatie met LMWH bij opgenomen niet-chirurgische patiënten?

## Conclusies

### *Risico inschatting*

<b>GRADE</b> <b>Geen</b>	Opgenomen niet-chirurgische patiënten met meerdere risicofactoren voor VTE hebben een verhoogd trombose risico. Het Padua predictie model kan gebruikt worden om het tromboserisico in te schatten.
-----------------------------	---

<b>GRADE</b> <b>Geen</b>	Opgenomen niet-chirurgische patiënten met meerdere risicofactoren voor bloeding hebben een verhoogd bloedingsrisico. Er is geen risicomodel voor bloedingen bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.
-----------------------------	--

### *Tromboseprofylaxe versus placebo*

<b>GRADE</b> <b>Matig</b>	Het is waarschijnlijk dat tromboseprofylaxe (met LMWH, UFH of fondaparinux) in vergelijking met placebo het risico op symptomatische DVT verlaagt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
------------------------------	---

<b>GRADE</b> <b>Matig</b>	Het is waarschijnlijk dat tromboseprofylaxe (met LMWH, UFH of fondaparinux) in vergelijking met placebo het risico op niet-fatale longembolie verlaagt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
------------------------------	--

<b>GRADE</b> <b>Matig</b>	Het is mogelijk dat tromboseprofylaxe (met LMWH, UFH of fondaparinux) in vergelijking met placebo het risico op ernstige bloedingen verhoogt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
------------------------------	--



*Mechanische profylaxe*

<b>Laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of het risico op symptomatische DVT bij opgenomen niet-chirurgische patiënten verschillend is bij graduele compressie kousen in vergelijking met geen mechanische profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2013 (CLOTS-1))</i>
<b>Zeer laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of het risico op niet fatale longembolie bij opgenomen niet-chirurgische patiënten verschillend is bij graduele compressie kousen in vergelijking met geen mechanische profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2013 (CLOTS-1))</i>
<b>Laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of het risico op overlijden bij opgenomen niet-chirurgische patiënten verschillend is bij graduele compressie kousen in vergelijking met geen mechanische profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2013)</i>
<b>Zeer laag GRADE</b>	Het is mogelijk dat het risico op huidcomplicaties bij opgenomen niet-chirurgische patiënten hoger is bij graduele compressie kousen in vergelijking met geen mechanische profylaxe. <i>Bronnen (ACCP, 2013)</i>
<b>Matig GRADE</b>	Het is mogelijk dat het risico op symptomatische DVT bij opgenomen niet-chirurgische patiënten lager is met Intermitterende Pneumatische Compressie in vergelijking met geen IPC. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
<b>Laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of het risico op longembolie bij opgenomen niet-chirurgische patiënten verschillend is met Intermitterende Pneumatische Compressie in vergelijking met geen IPC. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
<b>Laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of het risico op overlijden bij opgenomen niet-chirurgische patiënten verschillend is met Intermitterende Pneumatische Compressie in vergelijking met geen IPC. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
<b>GRADE Geen</b>	Het is onduidelijk of het risico op symptomatische DVT en longembolie verschillend zijn met mechanische profylaxe in vergelijking met heparine bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>

### Verlengde profylaxe

<b>Matig</b>	Het is waarschijnlijk dat verlengde profylaxe in vergelijking met standaard duur profylaxe het risico op symptomatische DVT verlaagt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------	--

<b>Matig</b>	Het is onduidelijk of het risico op fatale longembolie verschillend is met verlengde profylaxe of standaard duur profylaxe bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------	--

<b>Matig</b>	Het is waarschijnlijk dat verlengde profylaxe in vergelijking met standaard duur profylaxe het risico op ernstige bloedingen verhoogt bij opgenomen niet-chirurgische patiënten.  <i>Bronnen (ACCP, 2012)</i>
--------------	---

## Samenvatting literatuur

### *Risicostatificatie voor VTE in niet-chirurgische patiënten.*

Opgenomen patiënten hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van VTE. Van alle VTE bij opgenomen patiënten treedt 50 tot 75% op bij patiënten op een niet-chirurgische afdeling (Heit, 2000; Goldhaber, 2000). Het VTE risico hangt af van patiënt- en ziekte gebonden factoren. Bij veel patiënten is sprake van multipale risicofactoren. Aan de hand van deze factoren is een risico-inschatting te maken, eventueel met behulp van een risicomodel. Bij het toepassen van tromboseprofylaxe moet naast het schatten van het VTE risico rekening worden gehouden met het bloedingsrisico van medicamenteuze tromboseprofylaxe.

### Risico-inschatting trombose

Risicofactoren voor VTE in opgenomen niet-chirurgische patiënten zijn onder meer oplopende leeftijd, eerdere VTE, trombofilie, immobilisatie en verschillende comorbiditeiten als kanker, hartfalen of respiratoir falen (tabel 1). Een verhoogd risico is vooral aanwezig bij een combinatie van risicofactoren. Een goed voorbeeld van een risico-inschatting is het Padua predictie model. In een prospectieve observationele studie in 1.180 opgenomen patiënten met een acute medische aandoening werden deze patiënten ingedeeld in laag (<4 punten; 60% van patiënten) of hoog (≥4 punten; 40% van patiënten) risico op VTE aan de hand van de Padua Prediction Score (Barbar, 2010). De zaalartsen wisten niet in welke groep de patiënten vielen en patiënten werden 90 dagen gevolgd ter beoordeling van het optreden van symptomatisch VTE. In patiënten die geen profylaxe kregen werd in 11,0% van de hoog risico groep VTE gediagnosticeerd versus 0,3% van de laag risico groep (HR, 32,0; 95% BI 4,1 tot 251,0). Van de 711 laag risico patiënten kreeg 0,3% VTE, terwijl van de 283 hoog risico patiënten zonder profylaxe het risico op DVT 6,7% was, niet-fataal LE 3,9% en fatale LE 0,4%. Ondanks diverse beperkingen van de studie (klein aantal events, suboptimale validatie) is de werkgroep van mening dat dit het best beschikbare model is en gebruikt kan worden voor de inschatting van het tromboserisico bij opgenomen niet-chirurgische patiënten, conform ACCP 2012.

**Tabel 1. Padua prediction score risk assessment model**

Risico factor	Punten
Actieve maligniteit <sup>a</sup>	3
Eerdere VTE (exclusief oppervlakkige vene trombose)	3
Verminderde mobiliteit <sup>b</sup>	3
Reeds bekende trombofilie <sup>c</sup>	3
Recent (<1 maand) trauma en/of chirurgie	2
Hogere leeftijd (>70 jaar)	1
Hart- en/of respiratoir falen	1
Myocardinfarct of ischemisch herseninfarct	1
Acute infectie en/of reumatologische afwijking	1
Obesitas (BMI≥30)	1
Gebruik van hormonale anticonceptie of suppletietherapie	1
A) patiënten met lokale of perifere metastasen en/of voor wie chemotherapie of radiotherapie is uitgevoerd in de afgelopen zes maanden; B) geanticipeerde bedrust met toilet/doucheprivileges (zowel door beperkingen van de patiënt als door instructie van de behandelaar) voor tenminste drie dagen; C) drager van deficiënties van antitrombine, proteïne C of S, of factor V Leiden, G20210A protrombine mutatie, antifosfolipiden syndroom.	
Hierbij beschouwt men: - laag trombose risico <4 punten - hoog trombose risico ≥4 punten.	

### Risicofactoren voor bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten

Het risico op een bloeding is ook multifactorieel. Het basis bloedingsrisico is ongeveer 0,4% op basis van controle armen van studies naar tromboseprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten. Een internationale observationele studie (IMPROVE) in 10.866 niet-chirurgische patiënten onderzocht risicofactoren bij opname die (onafhankelijk van tromboseprofylaxe) het ontstaan van een bloeding tijdens de eerste 14 dagen van de opname voorspelden (Decousus, 2011). In 9.388 patiënten waren volledige data beschikbaar voor het analyseren van factoren die onafhankelijk waren geassocieerd met het ontstaan van een bloeding (zie tabel 2). Aan de hand van deze risicofactoren is een model ontwikkeld, waarbij de risicofactoren punten krijgen variërend van 1 tot 4,5 punt. Meer dan de helft van alle ernstige bloedingen (54%) en 36% van alle bloedingen trad op bij de 10% van de patiënten met een bloedingsrisico score  $\geq 7$  (OR  $\geq 6$ ). Het risicomodel voor bloeding is nog niet gevalideerd. De sterkste risicofactoren voor het ontstaan van een bloeding (OR  $>3,0$ ) waren een actief gastro-duodenaal ulcus, bloeding in drie maanden voorafgaande aan de opname en trombocyten getal  $<50 \times 10^9/L$ . Deze data geven een inzicht in welke factoren een invloed hebben het bloedingsrisico. De werkgroep is van mening dat een risicomodel niet te geven is op basis van de beschikbare literatuur.

**Tabel 2. Risicofactoren voor een bloeding bij opgenomen niet-chirurgische patiënten**

	OR (95% CI)
Actief gastro-duodenaal ulcus	4,15 (2,21 tot 7,77)
Bloeding in drie maanden voor opname	3,64 (2,21 tot 5,99)
Trombocyten <50x10.9/L	3,37 (1,84 tot 6,18)
Leeftijd ≥85 versus <40 jaar	2,96 (1,43 tot 6,15)
Leverfalen*	2,18 (1,1 tot 4,33)
GFR <30 versus ≥60 mL/min/m <sup>2</sup>	2,14 (1,44 tot 3,2)
ICU/CCU	2,1 (1,42 tot 3,1)
CV katheter	1,85 (1,18 tot 2,9)
Reumatische ziekte	1,78 (1,09 tot 2,89)
Actieve maligniteit	1,78 (1,2 tot 2,63)
Leeftijd 40 tot 84 versus <40 jaar	1,72 (0,91 tot 3,25)
Man versus vrouw	1,48 (1,1 tot 1,99)
GFR 30 tot 59 versus ≥60 mL/min/m <sup>2</sup>	1,37 (0,97 tot 1,92)
*Leverfalen = INR >1,5 OR, odds ratio; CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate; ICU, intensive care unit; CCU coronary care unit; CV katheter, centraal veneuze katheter	

### Tromboseproylaxe studies:

Er is een groot aantal studies verricht, waarin verschillende preventieve behandelingen worden vergeleken met placebo of met elkaar. Soms waren de niet-chirurgische patiënten slechts een kleine groep in een grote studie met chirurgische patiënten, soms werd de studie uitgevoerd in alleen niet-chirurgische patiënten.

### *Anticoagulantia versus placebo bij niet-chirurgische patiënten*

Drie grote systematische reviews van in totaal 12 studies hebben de voor- en nadelen beoordeeld van tromboseproylaxe met anticoagulantia versus geen proylaxe in opgenomen, acuut zieke patiënten (met hartfalen, ernstige respiratoire ziekte, of acute infectieuze, reumatische of inflammatoire aandoening met daarbij immobilisatie en één of meer risicofactoren voor VTE, zoals leeftijd >40 jaar, actieve maligniteit, eerdere VTE of ernstige infectie) (Alikhan, 2009; Dentali, 2007; Lloyd, 2008). Tromboseproylaxe bestond uit lage dosis ongefractioneerde heparine (UFH), LMWH of fondaparinux voor zes tot 21 dagen of tot ontslag. De gebruikte doseringen in de diverse studies varieerden van enoxaparine 40 tot 60 mg 1DD, enoxaparine 30 mg 2DD, nadroparine 3800 IU tot 6000 IU 1DD, dalteparine 5000 IU 1DD en fondaparinux 2,5 mg 1DD. In alle studies werd routinematig gescreend voor asymptomatische DVT. Er werd een meta-analyse gedaan van de 12 in deze reviews geïnccludeerde studies met in totaal 22.542 participanten (zie tabel 4). Deze meta-analyse toonde dat tromboseproylaxe met anticoagulantia geassocieerd is met een significante reductie van fatale longembolie (LE) (RR, 0,41; 95% BI, 0,22 tot 0,76) (Kahn, 2012). Er waren vier RCT's met in totaal 5.206 patiënten die de uitkomstmaat symptomatische DVT rapporteerden (follow-up 1 tot 14 dagen). De gepoolde resultaten laten geen significant verschil zien in het risico op symptomatische DVT met anticoagulantia en placebo (RR, 0,47 (0,22 tot 1)). Het toepassen van het relatieve effect van anticoagulantia uit deze meta-analyse op het basisrisico

op VTE gebaseerd op data uit studies naar risk assessment models levert dat tromboseprofylaxe geassocieerd is met een afname van symptomatische DVT 1 per 1000 (van 1 minder tot 1 meer) in laag risico patiënten en een afname van 34 per 1000 (van 51 minder tot 0 meer) in hoog risico patiënten (tabel 3). De gepoolde resultaten van zes RCT's (5.206 patiënten, follow-up 1 tot 22 dagen) laten geen significant verschil zien in het risico op niet-fatale longembolie (RR, 0,61 (0,23 tot 1,67)). Er waren acht RCT's met in totaal 8.605 patiënten (follow-up 10 tot 110 dagen) die ernstige bloedingen rapporteerden. De gepoolde resultaten lieten geen significante verschillen zien in het risico op ernstige bloedingen met anticoagulantia versus placebo (OR, 1,32 (0,73 tot 2,37)).

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is (conform de ACCP richtlijn) verlaagd met een niveau naar matig, gezien imprecisie (klein aantal events, of betrouwbaarheidsinterval waar zowel een gunstig als ongunstig effect in valt).

**Tabel 3. Schatting van het effect van tromboseprofylaxe met anticoagulantia<sup>^</sup> versus geen profylaxe (bron: Chest, ACCP 2012)**

	geschat risico per 1000 patiënten#		
	risico op VTE*	geen profylaxe	Vershil in aantal met anticoagulantia (95% CI)
Symptomatische DVT	laag	2	1 minder (van 1 tot 0 minder)
	hoog	67	34 minder (van 51 tot 0 minder)
Niet fatale longembolie	laag	2	1 minder (van 1 minder tot 1 meer)
	hoog	39	15 minder (van 30 minder tot 26 meer)
Ernstige bloeding	n.v.t.	4	1 meer (van 1 minder tot 6 meer)
Mortaliteit	n.v.t.	45	1 minder (van 9 minder tot 8 meer)

LMWH, laag moleculair gewicht heparine; VTE, veneuze trombo-embolie; n.v.t., niet van toepassing  
<sup>^</sup> laag moleculair gewicht heparine, ongefractioneerde heparine of fondaparinux  
<sup>#</sup> risico's op VTE eindpunten zonder profylaxe zijn gebaseerd op studies naar risk assessment models, risico op bloeding zonder profylaxe is gebaseerd op de controle arm van studies naar tromboseprofylaxe in opgenomen patiënten met een acute medische aandoening, beide beschreven in paragraaf 2 van de ACCP richtlijn (ACCP, 2012).  
 \* risico inschatting volgens tabel 1

#### *Directe vergelijking van directe orale anticoagulantia (DOACs) versus LMWH*

Er zijn diverse studies gedaan waarin een DOAC werd vergeleken met een LMWH ter preventie van trombose bij medical patients met een verhoogd tromboserisico. Omdat de DOACs niet voor deze indicatie zijn geregistreerd en ook niet de verwachting is dat dit binnen een afzienbare periode zal gebeuren heeft de werkgroep besloten geen literatuuronderzoek te verrichten en geen aanbevelingen over dit onderwerp te doen.

#### *Mechanische profylaxe methoden*

##### **Compressie kousen versus geen profylaxe**

De literatuur uit deze module is overgenomen uit de ACCP richtlijn (paragraaf 2.7.2).

In de ACCP staan de resultaten van drie studies beschreven (paragraaf 2.7.1 en tabel 7). Voor deze vergelijking (GCS vs. geen profylaxe) is in 2014 een Cochrane review gepubliceerd. Er werd gezocht tot maart 2014, maar er werden geen nieuwere studies geïncludeerd (Sachdeva, 2014). Direct bewijs voor in het ziekenhuis opgenomen niet-chirurgische patiënten komt uit drie gerandomiseerde studies die het gebruik van graduele compressiekousen inclusief het dijbeen (GCS) ter preventie van veneuze trombose bij patiënten met een myocard infarct (Kierkegaard, 1993), of ischemisch hersneinfarct (Dennis, 2009; Muir, 2000) evalueerden.

#### *Symptomatische VTE*

Een studie (CLOTS-1 trial; 1.256 patiënten) rapporteerde de uitkomstmaat symptomatische VTE. Het relatief risico op symptomatische DVT was 0,91 (95% BI 0,63 tot 1,29).

#### *Niet fatale longembolie*

Een studie (CLOTS-1 trial; 1.256 patiënten) rapporteerde de uitkomstmaat niet fatale longembolie. Het relatief risico niet fatale longembolie was 0,65 (95% BI: 0,65 tot 1,31).

#### *Mortaliteit*

Twee RCT's (1.321 patiënten) rapporteerden de mortaliteit. Het relatief risico was 1,06 (95% BI 0,94 tot 1,20).

#### *Huidcomplicaties*

Een studie (CLOTS-1 trial; 1.256 patiënten) rapporteerde de uitkomstmaat huidcomplicaties; OR 4,18 (95% BI 2,40 tot 7,27) bij gebruik compressiekousen.

Bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische DVT en mortaliteit is met een niveau verlaagd gezien imprecisie; voor de uitkomstmaat longembolie is met twee niveaus verlaagd gezien ernstige imprecisie (er werd gedowngraded voor imprecisie bij minder dan 300 events in totaal (in interventie en controlegroep) of wanneer de betrouwbaarheidsintervallen zowel mogelijk voordeel als nadeel bevatten. De uitzondering is bij laag risico patiënten voor wie het absolute verschil in longembolie en DVT relatief smal en precies is). De bewijskracht voor de uitkomstmaat huidcomplicaties werd verlaagd gezien imprecisie, (data is afkomstig uit studies bij patiënten met een beroerte) en methodologische tekortkomingen (onvoldoende blinding). Daarnaast werd de bewijskracht voor alle uitkomstmaten met een niveau verlaagd gezien indirectheid (data afkomstig uit CLOTS trial, die is uitgevoerd bij patiënten met een beroerte).

### **Intermitterende Pneumatische Compressie (IPC)**

De literatuur uit deze module is overgenomen uit de ACCP richtlijn (paragraaf 2.7.2).

In de ACCP richtlijn wordt beschreven dat er geen directe vergelijkende studies zijn naar IPC in opgenomen niet-chirurgische patiënten. Ook in de aanvullende search werden geen studies gevonden. In de ACCP worden de resultaten van een meta-analyse naar 22 trials naar IPC, voornamelijk in chirurgische patiënten, geëxtrapoleerd (Roderick, 2005). De behandeling die patiënten in de controlegroep ontvingen wordt niet duidelijk beschreven (en lijkt te verschillen in de verschillende studies).

#### *Symptomatische DVT*

Er waren 19 RCT's die symptomatische DVT beschreven. De gepoolde data laten een lager risico op diepe veneuze trombose zien met IPC in vergelijking met geen mechanische profylaxe (RR 0,43 (95%-BI 0,32 tot 0,58)).

### *Niet-fatale longembolie*

Er werden negen RCT's beschreven die niet fatale longembolie beschreven. De gepoolde data van deze studies laten geen significant verschil zien in het risico op longembolie met IPC of geen mechanische profylaxe (RR 0,82 (0,41 tot 1,62)).

### *Mortaliteit*

De uitkomstmaat mortaliteit werd beschreven in twee studies. De gepoolde data van deze studies laten geen significant verschil zien in het risico op overlijden na IPC of geen mechanische profylaxe (RR 1,03 (95%-BI 0,42 tot 2,57)).

### *Huidcomplicaties*

De uitkomstmaat huidcomplicaties werd niet gerapporteerd.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische DVT is met een niveau verlaagd naar matig, gezien ernstige imprecisie (de data is afkomstig uit studies met chirurgische patiënten; daarnaast werd in veel studies asymptomatische DVT gerapporteerd). Voor de overige uitkomstmaten is met een extra niveau verlaagd gezien imprecisie (<300 events in totaal of wanneer het betrouwbaarheidsinterval zowel een positief als negatief effect omvatten).

## **Mechanische compressie versus heparine**

Er waren geen studies die mechanische profylaxe vergeleken met heparine bij in het ziekenhuis opgenomen niet-chirurgische patiënten. Indirect bewijs van orthopedische en niet orthopedische patiënten werd in de ACCP richtlijn beschreven, op basis van een meta-analyse van 16 studies (3.887 patiënten) waarin verschillende mechanische methoden werden vergeleken met LDUH (lage dosis ongefractioneerde heparine) of LMWH (Eppsteiner, 2010). In de aanvullende search warden geen additionele studies gevonden.

### *Symptomatische DVT*

Gepoolde resultaten voor mechanische compressie versus heparine konden een voordelig effect op symptomatische DVT aantonen noch uitsluiten (RR 1,07 (95%-BO: 0,72 tot 1,61)).

### *Longembolie*

Gepoolde resultaten voor mechanische compressie versus heparine konden een voordelig effect op longembolie aantonen noch uitsluiten (RR 1,03 (95%-BO: 0,48 tot 2,22)).

De bewijskracht voor deze uitkomstmaten wordt in de ACCP richtlijn onvoldoende beschreven.

## **Mechanische compressie en farmacologische profylaxe**

Er zijn geen studies waarin mechanische compressie met farmacologische profylaxe met enkel farmacologische profylaxe werd vergeleken bij opgenomen niet-chirurgische patiënten. Studies in postchirurgische patiënten vonden een sterke trend richting minder DVT met combinatietherapie (OR 0,45; 95%-VI: 0,20 tot 1,03). Studies

die de combinatie van elastische kousen en farmacologische therapie vergeleken met enkel farmacologische therapie (bij patiënten met een beroerte) toonden een reductie in symptomatische of asymptomatische DVT (OR 0,40 (95%-BI: 0,25 tot 0,65)) en een hoger risico op huidcomplicaties (RR 4,18 (95%-BI: 2,4 tot 7,3)).

In de ACCP worden te weinig details over deze studies en uitkomsten beschreven om een oordeel te kunnen geven over de bewijskracht.

### *Verlengde profylaxe*

Patiënten die in het ziekenhuis liggen hebben mogelijk risicofactoren voor VTE die weken tot maanden na ontslag uit het ziekenhuis blijven bestaan. In een studie met 1897 patiënten die gediagnosticeerd waren met VTE werd bij 73,7% de diagnose gesteld buiten het ziekenhuis. Hiervan kwam 36,8% voor bij personen die opgenomen waren geweest voor een medische aandoening in de voorgaande drie maanden. Hiervan werd 2/3 gediagnosticeerd met VTE binnen één maand na opname en 1/3 tussen twee en drie maanden na opname (ACCP, 2012).

Verlengde profylaxe refereert aan profylaxe die langer dan de initiële duur (tot mobilisatie of ontslag, vijf tot 14 dagen) wordt voorgeschreven tot maximaal 35 dagen. De EXCLAIM studie (Extended Prophylaxis for Venous Thrombo-embolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilisation) onderzocht gerandomiseerd of verlengde profylaxe versus standaard profylaxe (met verlengd placebo) invloed had op de incidentie van VTE (symptomatisch en asymptomatisch) (Hull, 2010). De studie populatie bestond uit 6085 opgenomen patiënten >40 jaar met een acute medische aandoening (hartfalen, respiratoire insufficiëntie, infectie) en een verminderde mobiliteit. De behandeling bestond uit open label enoxaparine (40 mg, 1dd 10 ± vier dagen), waarna randomisatie tussen verlengde duur enoxaparine (40 mg, 1dd voor 38 ± vier dagen) versus placebo. Verlengde profylaxe verminderde de incidentie van VTE (RR, 0,62; 95% BI, 0,45 tot 0,84) en symptomatisch DVT (RR, 0,25; 95% BI, 0,09 tot 0,67). Er was geen statistisch significant effect op fatale LE (RR, 0,34; 95% BI, 0,01 tot 8,26) en mortaliteit (RR, 1,00; 95% BI, 0,7 tot 1,43). Het risico op ernstige bloedingen was significant hoger met verlengde profylaxe (RR, 2,51; 95% BI, 1,12 tot 5,22) met vier intracraniale bloedingen (één fataal) versus geen in de placebogroep. Verlengde profylaxe voorkwam zes symptomatische proximale DVTs per 1000 (95% BI van 3 tot 7 minder) ten koste van vijf meer ernstige bloedingen per 1000 (95% BI van 1 tot 14 meer).

### **Tabel 4. Effectiviteit van interventies ter preventie van VTE in opgenomen niet-chirurgische patiënten (Bron: ACCP, 2012)**



	Relatief effect op uitkomstmaat (vergeleken met geen behandeling)#			
	DVT symptomatisch	Longembolie niet-fataal	Ernstige bloeding	mortaliteit
LMWH/UFH/fondaparinux	0,47 (0,22 tot 1)	0,61 (0,23 tot 1,67)	1,32 (0,73 tot 2,37)	0,97 (0,79 tot 1,19)
Verlengde LMWH profylaxe	0,25 (0,09 tot 0,67)	0,34 (fatale LE) (0,01 tot 8,26)	2,51 (1,21 tot 5,22)	1,0 (0,7 tot 1,4)

LMWH, laag moleculair gewicht heparine; UFH, ongefractioneerde heparine; n.b., niet beschikbaar;  
 \*relatieve risicoschatting gebaseerd op de meta-analyse van de PEP (Pulmonary Embolism Prevention) studie in voornamelijk chirurgische patiënten [PEP trial collaborative group. Lancet 2000;355:1295-1302]  
 \*\*relatief effect op uitkomstmaat huidulcera, blaren, huidnecrose 4,02 (2,34-6,91); op uitkomstmaat ischemie onderste extremiteit/amputatie 3,52 (0,73-16,90)  
 # relatieve risicoschattingen zijn afkomstig uit de ACCP richtlijn (tabellen 4,6,7,9) en zijn gebaseerd op meta-analyses van gerandomiseerde studies naar farmacologische profylaxe in opgenomen patiënten met een acute medische aandoening.  
 ^ verlengde profylaxe bestaat uit het doorgaan met profylaxe na de initiële periode (5-14 dagen) tot een duur van ongeveer 35 dagen

De bewijskracht voor de uitkomstmaten incidentie van VTE, symptomatische DVT, majeure bloedingen en fatale longembolie werd met een niveau verlaagd naar matig gezien methodologische beperkingen (wijziging in inclusiecriteria tijdens de trial (leek door de data gedreven) en geen intention to treat analyse). De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit werd met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien dezelfde methodologische beperkingen, en imprecisie.

## Zoeken en selecteren

De richtlijn van American College of Chest Physicians is als uitgangspunt gebruikt voor het beantwoorden van de vragen over risicostratificatie en de optimale medicamenteuze tromboseprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten (Kahn, 2012). Voor de ACCP richtlijn is een systematische search gedaan tot 2010. Hierna zijn naar inschatting van de werkgroep geen relevante studies meer gepubliceerd. Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht.

Om de uitgangsvraag over mechanische methoden te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling(en): wat zijn de effecten van mechanische profylaxe (GCS, IPC, IVC filter) en/of farmacologische profylaxe (ASA, LMWH, fondaparinux, VKA, orale directe trombineremmers, orale directe Xa remmers) in vergelijking met geen/placebo behandeling of andere (mechanische of farmacologische) behandelingen op de kans op symptomatische DVT en longembolie, mortaliteit, ernstige bloedingen en complicaties (ook huid complicaties) bij opgenomen niet-chirurgische patiënten?

### *Relevante uitkomstmaten mechanische methoden*

De werkgroep achtte symptomatische veneuze trombose (DVT en LE), mortaliteit en ernstige bloedingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en (huid) complicaties voor een besluitvorming belangrijke uitkomstmaat. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### *Zoeken en selecteren mechanische methoden*

In de databases Medline (OVID), Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar studies waarin voor opgenomen niet-chirurgische patiënten twee interventies met elkaar vergeleken worden, die na de zoekdatum van de ACCP richtlijn 2012 zijn verschenen. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage. De literatuurzoekactie leverde 501 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review of RCT waarin twee van de genoemde interventies met elkaar vergeleken worden, met een van de relevante uitkomstmaten, met voldoende data presentatie, nog niet opgenomen in de ACCP richtlijn. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 30 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 29 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en één studie definitief geselecteerd. Deze studie (CLOTS-3) includeerde patiënten na een acute beroerte, en wordt in de module over acute beroerte beschreven (module "Tromboseprofylaxe bij patiënten met een acute beroerte"). Omdat er geen additionele studies (ten opzicht van de ACCP richtlijn van 2012) werden gevonden worden de resultaten die in de ACCP richtlijn beschreven zijn hieronder samengevat. Voor de evidence tabellen wordt verwezen naar de ACCP richtlijn.

## **Overwegingen**

### *Risico inschatting*

De overweging om wel of geen tromboseprofylaxe voor te schrijven aan opgenomen niet-chirurgische patiënten begint met het schatten van het tromboserisico en het bloedingsrisico. Studies laten risicofactoren zien voor trombose en bloeding. Om patiënten in te delen in een hoog en laag tromboserisico kan het Padua predictie model worden gebruikt. Voor het schatten van het bloedingsrisico kan gebruik gemaakt worden van de risicofactoren in tabel 2. Vooral bij de aanwezigheid van meerdere risicofactoren is het bloedingsrisico verhoogd. Niet alle risicofactoren voor het krijgen van een bloeding zijn van even groot belang. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om een bepaald risicomodel voor bloedingen en daaraan gekoppeld het onthouden van tromboseprofylaxe aan te bevelen.

### *Keuze medicamenteuze tromboseprofylaxe*

Er is bewijs van matige kwaliteit dat tromboseprofylaxe met anticoagulantia zorgt voor een afname in symptomatische DVT en fatale LE in de acut zieke niet-chirurgische patiënt met risico op trombose. Het advies om geen tromboseprofylaxe te geven aan patiënten met een laag risico op trombose en wel tromboseprofylaxe toe te dienen tot volledige mobilisatie of tot ontslag (afhankelijk wat het eerste optreedt) in patiënten met een hoog tromboserisico is redelijk. Deze conclusie is vooral gebaseerd op een meta-analyse van drie systematische reviews (Kahn, 2012). De gebruikte Cochrane review (Khalidjan, 2009) is inmiddels opnieuw uitgevoerd (Khalidjan, 2014) en er is één nieuwe studie aan toegevoegd (lifenox, 2011). De conclusies zijn vergelijkbaar met de eerdere cochrane review. Verlengde profylaxe leidt tot een afname van het tromboserisico, maar leidt ook tot een gelijkwaardige stijging van het aantal bloedingen, waardoor verlengde profylaxe geen voordeel oplevert voor de patiënt. LMWH is middel van eerste keuze, omdat het even effectief is als UFH, mogelijk veiliger is dan ongefractioneerde heparine wat betreft bloedingsrisico's, LMWH éénmaal daags wordt

toegediend in tegenstelling tot UFH en omdat het gebruik van UFH geassocieerd is met een verhoogd risico op heparine geïnduceerde trombopenie (HIT; incidentie van 1,4% in een prospectieve studie met 360 medical patients).

Het gebruik van acetylsalicylzuur als tromboseprofylaxe is onderzocht in een relatief klein aantal patiënten (n=555), waarbij de uitkomstmaten soms onzeker waren, meerdere middelen zijn onderzocht die niet meer beschikbaar zijn en de duur van de medicatie tot acht weken was. De cijfers over bijwerkingen (bloedingen) ontbreken deels. De kwaliteit van de gegeven data is daarmee zeer laag, waardoor er geen aanbeveling of conclusie kan worden getrokken. Er is voor gekozen om de directe orale anticoagulantia (DOACs) niet mee te nemen in de analyse, gezien het feit dat DOACs niet zijn geregistreerd voor preventie van trombose bij niet-chirurgische opgenomen patiënten en het zeer onwaarschijnlijk is dat dit binnen een redelijke termijn zal veranderen.

Er is gekozen om geen aparte aanbeveling te maken voor opgenomen patiënten met een maligniteit. Het Padua risicomodel heeft als risicofactor actieve maligniteit (lokale of afstandsmetastasen en/of chemotherapie of radiotherapie in de voorafgaande zes maanden) opgenomen. Bij het gebruik van dit model komen de aanbevelingen voor opgenomen niet-chirurgische patiënten met een maligniteit overeen met de ASCO richtlijn (Lyman, 2013). Voor adviezen over tromboseprofylaxe bij specifieke behandelingen wordt verwezen naar de betreffende beroepsverenigingen.

#### *Mechanische methoden*

Samenvattend, laat indirecte data voornamelijk op basis van patiënten die chirurgie ondergingen zien dat graduele compressie kousen matig effectief zijn in het voorkomen van asymptomatische DVT bij in het ziekenhuis opgenomen niet-chirurgische patiënten. Direct bewijs van lage of matige kwaliteit in niet-chirurgische patiënten (voornamelijk patiënten met een beroerte) toont geen duidelijk voordeel, en het gebruik van mechanische profylaxe resulteert in ongeveer 5% kans op huidcomplicaties.

IPC verlaagde niet het risico op longembolie, maar verlaagde de kans op DVT in chirurgische patiënten. Van de twee methoden heeft graduele compressie kousen lagere kosten en meer gebruiksgemak dan IPC. Ondanks de onzekere voordelen, lijkt tromboseprofylaxe met kousen of IPC mogelijk verkiesbaar ten opzichte van geen profylaxe in patiënten met risico op VTE die ook een hoog risico hebben op bloedingen en geen antistolling gegeven kan worden.

Echter, sinds subgroep analyses in een meta-analyse laten zien dat LMWH effectiever lijkt dan compressie, en rekening houdend met het feit dat het risico op bloedingen lager is voor opgenomen niet-chirurgische patiënten dan chirurgische patiënten is het raadzaam bij een tijdelijk bloedingsrisico en een blijvend hoog risico op VTE farmacologische tromboseprofylaxe te starten als het risico op bloedingen is gedaald. De werkgroep van de ACCP merkt ook op dat het gebruik van alle mechanische methoden gerelateerd is met kosten voor de aanschaf en onderhoud, en dat tijd en waakzaamheid nodig zijn voor optimale therapietrouw. Zorgverleners moeten er zorg voor dragen dat kousen of IPC met de juiste maat wordt gebruikt, dat ze juist en constant worden gedragen. Studies hebben aangetoond dat IPC apparaten vaak niet werken wanneer patiënten uit bed zijn of getransporteerd worden, ofwel door onjuiste bevestiging of door niet werkende pomp. Hier dient rekening mee gehouden worden (gebruik van pomp op accu lijkt dit te verbeteren).

Het is onbekend of opgenomen niet-chirurgische patiënten een vergelijkbaar risico op huid complicaties hebben als patiënten die opgenomen zijn voor een beroerte. In een multicentrum RCT die knie hoge met dijbeen hoge graduele compressie kousen voor het voorkomen van VTE in niet mobiele patiënten met een acute beroerte onderzocht kwam proximale DVT (symptomatisch of asymptomatisch) voor in 98 van 1.552 (6,3%) van de patiënten met dijbeen hoge kousen in vergelijking met 138 van 1.562 (8,8%) met knie hoge kousen voor, met geen verschillen tussen de groepen op het gebied van mortaliteit of longembolie. (CLOTS, 2010).

Huidlesies kwamen voor in 3,9% en 2,9% van de patiënten na dijbeen- of knielengte kousen, resp. Deze resultaten zijn moeilijk te interpreteren naast bewijs uit de clots1 trial dat dijbeen hoge kousen niet effectief waren in het voorkomen van VTE, maar suggereren dat indien kousen worden gebruikt de dijbeen hoogte de voorkeur heeft (Kearon, 2010).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-04-2016

Laatst geautoriseerd : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev 2009;(3):CD003747. doi: 10.1002/14651858.CD003747.pub2.

Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.

Bergmann JF1, Mouly S. Thromboprophylaxis in medical patients: focus on France. Semin Thromb Hemost. 2002;28 Suppl 3:51-5.

Clots in Legs Or sTockings after Stroke Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010;153(9):553-562. 2000 ; 93 ( 6 ): 359 - 364 .46,47.

Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest. 2011;139(1):69-79. doi: 10.1378/chest.09-3081. Epub 2010 May 7.

Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al ; CLOTS Trials Collaboration . Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. ; Lancet . 2009;373(9679):1958 - 1965.

Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-88.

Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. Chest 2000;118(6):1680-4.

Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160(6):809-15.

Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical

- patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):8-18. doi: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e195S-226S).
- Kearon C, O'Donnell M. Should patients with stroke wear compression stockings to prevent venous thromboembolism?. *Ann Intern Med.* 2010;153(9):610-611. [CrossRef] [PubMed]49.
- Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1993;14(10):1365-1368.
- Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6(3):405-14. Epub 2007 Nov 20.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(17):2189-204.
- Muir KW, Watt A, Baxter G, et al. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM.*
- Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess.* 2005;9(49):1-78.
- Sachdeva A1, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD001484. doi: 10.1002/14651858.CD001484.pub.

# Optimale profylaxe voor symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE) voor chirurgische patiënten

## Uitgangsvraag

Wat is de optimale profylaxe voor symptomatische veneuze trombo-embolie (VTE; voor chirurgische patiënten)?

## Aanbeveling

Geef geen tromboseprofylaxe bij patiënten met een **laag trombose-risico ingreep** zonder bijkomende VTE risicofactoren. Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH voor patiënten met een laag trombose-risico ingreep met bijkomende VTE risicofactoren (zie aanverwanten tabel 1 en tabel 2).

Overweeg tromboseprofylaxe met LMWH bij patiënten met een **intermediair trombose-risico ingreep** zonder bijkomende VTE risicofactoren. Geef tromboseprofylaxe met LMWH voor patiënten met een intermediair trombose-risico ingreep met bijkomende VTE risicofactoren (zie aanverwanten tabel 1 en tabel 2).

Geef tromboseprofylaxe met LMWH bij patiënten met een **hoog trombose-risico ingreep**. Overweeg bij deze patiënten een verlengde duur LMWH (bijvoorbeeld vier weken). Geef tromboseprofylaxe met LMWH met een verlengde duur voor patiënten met een hoog trombose-risico ingreep met bijkomende VTE risicofactoren (zie aanverwanten tabel 1 en tabel 2).

Geef intermitterende mechanische compressie (IPC) of elastische compressie (ES) tromboseprofylaxe bij patiënten met een contra-indicatie voor tromboseprofylaxe met LMWH (zoals hoog risico op majeure bloedingscomplicatie of ernstige gevolgen bij een bloeding). Er is een lichte voorkeur voor IPC, omdat ES geassocieerd lijkt met een verhoogd risico op huidcomplicaties. (zie aanverwante tabel 1).

De aanbevolen dosis LMWH is de geregistreerde profylactische dosis (Farmacotherapeutisch Kompas of aanverwant tabel 2). Dosisverhoging op basis van farmacokinetische gronden (gewicht) is onvoldoende onderzocht om hierover een aanbeveling te kunnen doen; de voorkeur dient per centrum bepaald te worden.

Start LMWH profylaxe postoperatief, niet eerder dan 6 uur post-operatief.

## Inleiding

Bij ongeveer 1/3 van de patiënten die overlijden aan VTE, ontstond deze VTE na een chirurgische ingreep (Gould, 2012). Anticoagulantia verlagen het risico op postoperatieve VTE en daarmee zou een deel van het overlijden ten gevolge van VTE vermeden kunnen worden. Echter, preventieve anticoagulantia vergroten het risico op perioperatieve bloedingscomplicaties. De incidentie van symptomatische VTE na een chirurgische ingreep zonder anticoagulantia varieert van <0,5% tot 6%. De absolute risicotoename op ernstige perioperatieve bloedingen bij gebruik van laag-moleculair gewichtsheparine (LMWH) is 1 tot 2% (Gould, 2012). De eerdere CBO richtlijn uit 2009 gaf sterke aanbevelingen voor het gebruik van LMWH voor het merendeel van chirurgische patiënten, met uitzondering van patiënten met een laag risico op VTE (bijvoorbeeld laparoscopische chirurgie) en patiënten met een hoog risico op bloedingen (CBO, 2008). Deze aanbevelingen

zijn vrijwel geheel gebaseerd op gerandomiseerde studies waarbij het primaire eindpunt voor effectiviteit voor tenminste 85% bestaat uit asymptomatische DVT, vastgesteld door middel van venografie. Het klinische belang van deze asymptomatische DVT is echter onduidelijk. In de eerdere CBO richtlijn werd gesteld dat asymptomatische DVT bij één op de zeven patiënten symptomatisch wordt, waardoor de incidentie van symptomatische VTE indirect kon worden afgeleid (CBO, 2008). Deze aanname is echter onjuist. Een recente systematische review van grote gerandomiseerde studies (500 patiënten en meer) in chirurgische patiënten waarbij asymptomatische DVT deel uitmaakte van het primaire effectiviteitseindpunt, liet zien dat ratio asymptomatische DVT : symptomatische VTE sterk varieert tussen 7:1 en 37:1 (mediane ratio 16:1) (Chan, 2015). Hieruit blijkt dat het niet goed mogelijk is om de incidentie van symptomatische VTE te schatten in studies waarbij gebruik gemaakt is van een effectiviteitseindpunt met daarin asymptomatische DVT. Dit inzicht impliceert dat de meeste aanbevelingen zijn gebaseerd op lage bewijskracht uit de literatuur (weinig studies rapporteren symptomatische VTE, of conclusies uit de literatuur worden indirect afgeleid van asymptomatische VTE).

In deze module wordt een risicostratificatie opgesteld en worden aanbevelingen gedaan voor de preventie van VTE bij chirurgische patiënten.

## Conclusies

### *LMWH versus geen profylaxe*

<b>Matig GRADE</b>	Het risico op symptomatische VTE is waarschijnlijk lager bij gebruik van LMWH in vergelijking met geen profylaxe (RR 0,31 [0,12 tot 0,81]) bij chirurgische patiënten (inclusief gynaecologische chirurgie, exclusief orthopaedische chirurgie en neurochirurgie).  <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
--------------------	--

<b>Hoog GRADE</b>	Het risico op ernstige bloedingen bij chirurgische patiënten is hoger bij gebruik van LMWH dan zonder tromboseproylaxe (RR 2,03 [1,37 tot 3,01]).  <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
-------------------	---

### *Fondaparinux versus geen profylaxe*

<b>Zeer laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of het risico op symptomatische VTE bij chirurgische patiënten lager is bij gebruik van fondaparinux in vergelijking met geen profylaxe (RR 0,39 [0,13 tot 1,18]).  <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
------------------------	---

<b>Laag GRADE</b>	Het risico op ernstige bloedingen bij chirurgische patiënten is mogelijk hoger is bij gebruik van fondaparinux in vergelijking met geen profylaxe (RR 2,92 [1,62 tot 5,25]).  <i>Bronnen (Gould, 2012)</i>
-------------------	--

### *Verlengde profylaxe (4 weken) versus standaard duur profylaxe*

<b>Laag GRADE</b>	<p>Het risico op symptomatische VTE bij chirurgische patiënten is mogelijk lager bij verlengde profylaxe in vergelijking met standaard duur profylaxe (OR 0,22 [0,06 tot 0,80]).</p> <p><i>Bronnen (Gould, 2012)</i></p>
-------------------	--

<b>Laag GRADE</b>	<p>Het risico op ernstige bloedingen bij chirurgische patiënten is mogelijk niet verhoogd bij verlengde profylaxe in vergelijking met standaard duur profylaxe (RR 1,11 [0,62 tot 1,97]).</p> <p><i>Bronnen (Gould, 2012)</i></p>
-------------------	---

#### *Acetylsalicylzuur versus geen profylaxe*

<b>Laag GRADE</b>	<p>Het risico op symptomatische VTE bij chirurgische patiënten is mogelijk lager bij gebruik van acetylsalicylzuur in vergelijking met geen profylaxe (RR 0,71 [0,54 tot 0,94]).</p> <p><i>Bronnen (Gould, 2012)</i></p>
-------------------	--

<b>Matig GRADE</b>	<p>Het risico op ernstige bloedingen bij chirurgische patiënten is waarschijnlijk hoger bij gebruik van acetylsalicylzuur in vergelijking met geen profylaxe (RR 1,32 [1,17 tot 1,48]).</p> <p><i>Bronnen (Gould, 2012)</i></p>
--------------------	---

#### *Elastische compressie versus geen profylaxe*

<b>Laag GRADE</b>	<p>Het risico op symptomatische VTE bij chirurgische patiënten is mogelijk lager bij gebruik van elastische compressie in vergelijking met geen profylaxe (OR 0,35 [0,26 tot 0,47]).</p> <p><i>Bronnen (Gould, 2012)</i></p>
-------------------	--

<b>Laag GRADE</b>	<p>Het risico op huidcomplicaties bij chirurgische patiënten is mogelijk hoger bij gebruik van mechanische profylaxe in vergelijking met LMWH (RR 4,18 [2,40 tot 7,27]).</p> <p><i>Bronnen (Gould, 2012)</i></p>
-------------------	--

#### *Intermitterende mechanische compressie*

<b>Laag GRADE</b>	<p>Het risico op symptomatische VTE bij chirurgische patiënten is mogelijk lager bij gebruik van intermitterende mechanische compressie in vergelijking met geen profylaxe (0,48 [0,22 tot 0,74]), ten koste van een onbekend aantal huidcomplicaties.</p> <p><i>Bronnen (Gould, 2012)</i></p>
-------------------	--

## Samenvatting literatuur



Voor de ACCP werd een systematische search gedaan naar gerandomiseerde studies, observationele studies en systematische reviews waarin verschillende vormen van tromboseprofylaxe (of placebo) vergeleken worden voor chirurgische patiënten die verschenen na de vorige versie van de ACCP richtlijn (januari 2005) en november 2009. Tevens werd nog een aanvullende search gedaan tot 31 december 2010.

Meer dan 100 studies werden gevonden waarin verschillende preventieve behandelingen met elkaar of met placebo worden vergeleken. Zoals boven beschreven zijn studies die gebruik hebben gemaakt van een venografisch effectiviteitseindpunt niet bruikbaar voor het schatten van de incidentie van symptomatische VTE. De relatieve risicoreductie (voor VTE) of –toename (voor bloedingen) door tromboseprofylaxe in deze studies zijn wel bruikbaar. Voor de stratificatie van het risico op symptomatische VTE van verschillende chirurgische ingrepen zonder enige vorm van tromboseprofylaxe is gebruik gemaakt van observationele studies (tabel 1). De ACCP maakt gebruik van 2 risicostratificaties (ACCP, 2012) met daaraan toegevoegd het VTE risico behorende bij een specifieke ingreep. De auteurs van de Nederlandse richtlijn achtten deze risicostratificatie in de klinische praktijk te complex en niet toepasbaar. Er is derhalve gekozen voor onderstaande risicostratificatie (tabellen 1 en 2), die wel is gebaseerd op de ACCP 2012 maar deze niet volledig volgt.

#### Risico op symptomatische VTE

#### **Tabel 1. Risicostratificatie voor postoperatieve VTE naar ingreep**

Laag trombose risico ≤1,5%*	Intermediair trombose risico 1,5 tot 5%*	Hoog trombose risico ≥5%*
<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Laparoscopische chirurgie (niet maligne), &lt; 45 minuten</li> <li>◦ Appendectomie</li> <li>◦ TURP</li> <li>◦ Liesbreukcorrectie</li> <li>◦ Niet maligne mammachirurgie</li> <li>◦ Vasculaire toegangschirurgie</li> <li>◦ Carotis endarteriëctomie</li> <li>◦ Abdominale adhesiolyse</li> <li>◦ Niet maligne Hoofd-/halschirurgie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Overige laparoscopische chirurgie (maligne of duur &gt; 45 min)</li> <li>◦ Niet maligne thoracale, abdominale en bekkenchirurgie, inclusief niet maligne gynaecologische chirurgie</li> <li>◦ Overige vaatchirurgische ingrepen</li> <li>◦ Overige hoofd-halschirurgie</li> <li>◦ Cardiale chirurgie (CABG)†</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Oncologische resecties thorax, abdomen of kleine bekken</li> <li>◦ Bariatrische chirurgie</li> </ul>

\* Geschat risico op symptomatische VTE zonder enige vorm van tromboseprofylaxe. †: hartklepvervanging (mechanisch of bioklep) is hier buiten beschouwing gelaten daar het risico op VTE ondergeschikt is aan het risico op kleptrombose. TURP, transurethrale resectie prostaat; CABG; coronary artery bypass graft (surgery). Risicostratificatie is afgeleid van observationele studies naar het risico op perioperatieve VTE zoals samengevat in paragraaf 3 van de ACCP richtlijn (Gould, 2012)

**Tabel 2. Bijkomende individuele risicofactoren voor VTE**

<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Leeftijd ≥75 jaar</li> <li>◦ (Morbide) obesitas (BMI &gt;30)</li> <li>◦ Trombose in de voorgeschiedenis</li> <li>◦ Bekende erfelijke trombofilie (zoals proteïne C, proteïne S, of antitrombinedeficientie, factor V Leiden, protrombine 20210A mutatie)</li> <li>◦ Recent CVA (ischemisch of hemorragisch, ≤1 maand)</li> </ul>
<p>De bovenstaande individuele risicofactoren voor veneuze trombo-embolie zijn afgeleid van de Caprini score, zoals beschreven in paragraaf 3 van de ACCP richtlijn (Gould, 2012); hiervoor zijn alleen de sterkere individuele risicofactoren genomen (3 punten of meer in de Caprini score)</p>

### Effectiviteit en veiligheid van verschillende vormen van tromboseprofylaxe

Voor de beschrijving van de studies, en de evidence tabellen wordt naar de ACCP richtlijn verwezen.

**Tabel 3. Effectiviteit van interventies ter preventie van VTE in chirurgische patiënten**

	Relatief effect op uitkomstmaat (vergeleken met geen behandeling)			
	Fatale longembolie	Fatale bloeding	Niet-fatale symptomatische VTE	Niet-fatale ernstige bloeding
LMWH	0,54 (0,27 tot 1,1)	n.b.	0,31 (0,12 tot 0,81)	2,03 (1,37 tot 3,01)
Fondaparinux	0,41 (0,15 tot 1,07)	n.b.	0,39 (0,13 tot 1,18)	2,92 (1,62 tot 5,25)
UFH	0,53 (0,31 tot 0,91)	1,14 (0,41 tot 3,15)	0,44 (0,31 tot 0,63)	1,57 (1,32 tot 1,87)
Acetylsalicylzuur	0,97 (0,85 tot 1,1)	n.b.	0,71 (0,54 tot 0,94)	1,32 (1,17 tot 1,48)
Elastische compressie (steunkous)	n.b.	n.b.	0,35 (0,26 tot 0,47)	n.b.
IPC	n.b.	n.b.	0,48 (0,22 tot 0,74)	n.b.
VCI filter			LE: 0,21 (0,09 tot 0,49) DVT: 1,60 (0,76 tot 3,37)	
Verlengde duur LMWH vs. normale duur	n.b.	n.b.	0,22 (0,06 tot 0,80)	1,11 (0,62 tot 1,97)

IPC, intermitterende pneumatische compressie; LE, longembolie; DVT, diep veneuze trombose; LMWH, laagmoleculair gewichtsheparine; n.b., niet beschikbaar; UFH, ongefractioneerde heparine; VCI, vena cava inferior. Relatieve risicoschattingen zijn afkomstig uit de ACCP richtlijn (Tabellen 9 tot 12, 18 tot 20 en 22) en zijn gebaseerd op gepoolde analyses van gerandomiseerde studies naar perioperatieve tromboseprofylaxe in diverse settings (Gould, ACCP 2012)

**Tabel 4. Schatting van het effect van tromboseprofylaxe met LMWH versus geen profylaxe**

	Risico op VTE‡	Geschat risico per 1000 patiënten¶	
		Geen profylaxe	LMWH (95%-CI)
Fatale longembolie	Laag risico	3	2 (1 tot 3)
	Intermediair risico	6	3 (2 tot 7)
	Hoog risico	12	6 (3 tot 13)
Fatale bloeding	Laag risico	niet in te schatten	
	Intermediair risico	1	0 (0 tot 0)
	Hoog risico	2	0 (0 tot 0)
Niet fatale symptomatische VTE	Laag risico	15	5 (2 tot 12)
	Intermediair risico	30	9 (4 tot 24)
	Hoog risico	60	19 (7 tot 49)
Niet fatale ernstige bloeding	Laag risico	12	19 (16 tot 36)
	Intermediair risico	22	45 (30 tot 66)
	Hoog risico	niet in te schatten	

95%CI; 95% betrouwbaarheidsinterval ‡: Laag, intermediair en hoog volgens de stratificatie van Tabel 1. ¶: Risico's op eindpunten zonder profylaxe zijn gebaseerd op observationele studies zoals samengevat in paragraaf 3 van de ACCP richtlijn waarbij de risico's bij gebruik van LMWH profylaxe (en bijhorend 95% betrouwbaarheidsinterval) indirect zijn afgeleid met behoud van de gepoolde relatieve risico's van interventiestudies (Tabel 2) (Gould, 2012)

De bewijskracht (GRADE) voor de conclusies is overgenomen uit de ACCP.

#### LMWH vs. geen profylaxe

De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische VTE na LMWH vs. geen profylaxe is met een niveau verlaagd naar matig gezien methodologische beperkingen (een studie was niet geblindeerd, een studie had onduidelijke blindering van de randomisatie, en in een grote studie werd symptomatische VTE niet objectief bevestigd). De bewijskracht voor niet fatale ernstige bloedingen was hoog.

#### Fondaparinux vs. geen profylaxe

De bewijskracht voor de uitkomstmaat symptomatische VTE is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag in verband met indirectheid (indirect bewijs van een RCT over fondaparinux versus LMWH, en een meta-analyse van vijf studies naar LMWH vs. placebo), imprecisie (95%-betrouwbaarheidsinterval bevat zowel gunstig als substantieel ongunstig effect, en beperkingen in de studie opzet. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bloedingen is met twee niveaus verlaagd gezien dezelfde imprecisie en beperkingen studieopzet.

#### Verlengde profylaxe (vier weken) versus standaard duur profylaxe

De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de studieopzet (incomplete blindering, incomplete beschrijving randomisatieprocedure) en indirectheid (meten surrogaat uitkomst asymptomatische DVT). De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bloedingen is met

twee niveaus verlaagd gezien de eerder genoemde beperkingen in de studie opzet en het feit dat het 95%-betrouwbaarheidsinterval zowel een mogelijk gunstig als substantieel ongunstig effect bevat.

#### Acetylsalicylzuur versus geen profylaxe

Bewijskracht is verlaagd gezien indirectheid (studies bij orthopedische patienten). Voor de uitkomstmaat symptomatische VTE is de bewijskracht nog een extra niveau verlaagd gezien imprecisie.

#### Elastische compressie versus geen profylaxe

De bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE is met twee niveaus verlaagd naar laag, in verband met beperkingen in de studie opzet (niet blind, onduidelijke randomisatieprocedure in veel studies), en indirectheid (VTE risico afgeleid van risico op proximale of distale DVT). Voor de uitkomstmaat huidcomplicaties is de bewijskracht laag in verband met beperkingen in de studie opzet (niet blind), en indirectheid (gebaseerd op data uit de CLOTS-1 trial met patiënten met en beroerte).

Intermitterende mechanische compressie: De bewijskracht is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien indirectheid.

### **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is geen systematische literatuuranalyse verricht. Deze module is gebaseerd op de in 2012 gepubliceerde richtlijn van de American College of Chest Physicians (ACCP) (Gould, 2012). Voor de samenvatting van de studies en evidence tabellen wordt naar deze richtlijn verwezen. De conclusies en bewijskracht (GRADE) zijn hier overgenomen.

### **Overwegingen**

Er wordt in de aanbevelingen geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die voor de operatie worden opgenomen en patiënten die in dagbehandeling of short-stay worden opgenomen. LMWH heeft de voorkeur boven fondaparinux, omdat fondaparinux niet effectiever lijkt dan LMWH wat betreft symptomatische VTE, maar mogelijk wel leidt tot een hoger risico op bloedingen. De overgrote meerderheid van de studies naar LMWH als tromboseprofylaxe gebruikten de geregistreerde profylactische dosis LMWH (zoals weergegeven in het Farmacotherapeutisch Kompas).

In de praktijk wordt op basis van farmacokinetische argumenten regelmatig gekozen voor een hogere profylactische dosis, gebaseerd op het gewicht van patiënt. Het is onduidelijk of deze hogere, op gewicht gebaseerde dosis effectiever is dan de geregistreerde dosis, noch of deze hogere dosis leidt tot een hoger bloedingsrisico. Om deze reden wordt de geregistreerde profylactische dosis geadviseerd. Acetylsalicylzuur als tromboseprofylaxe wordt niet geadviseerd, omdat de kwaliteit van het bewijs laag is en het geschatte effect minder groot is dan dat van LMWH. Mechanische tromboseprofylaxe (elastische compressie of IPC) lijkt effectief ter preventie van VTE, maar de kwaliteit van het bewijs is laag. Verder is het onduidelijk of het toevoegen van mechanische profylaxe aan profylaxe met LMWH effectiever is dan LMWH alleen. Om deze reden wordt geadviseerd om mechanische profylaxe te reserveren voor patiënten met een sterke contra-indicatie voor

LMWH (doorgaans ernstige bloedingen). Een vena cava inferior filter wordt niet geadviseerd, maar kan overwogen worden bij patiënten met een zeer recente ( $\leq 1$  maand) acute VTE waarbij de operatieve ingreep niet uitgesteld kan worden.

Er wordt geadviseerd de tromboseprofylaxe postoperatief te starten, niet eerder dan zes uur na de operatie. Doorgaans is dit op de avond van de ingreep. Een verlengde duur van vier weken tromboseprofylaxe met LMWH lijkt effectiever dan een korte/standaardduur, zonder dat het risico op bloedingen duidelijk hoger is. De soms uitdagende logistiek van thuis-/zelftoediening zijn hierin niet meegenomen, maar kunnen wel meegewogen worden in de uiteindelijk keuze van de duur van de behandeling.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-04-2016

Laatst geautoriseerd : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.

Chan NC, Stehouwer A, Alazzoni A, et al. Lack of consistency in the relation between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in anticoagulant trials for the prevention of thromboembolism: a systematic review. Thromb Haemost 2015;114(5)[Epub ahead of print]  
<http://dx.doi.org/10.1160/TH14-12-1006>.

Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e227S-e277S.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze tromboembolie en secundaire preventie van arteriële trombose. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2008.

# Tromboseprofylaxe bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct/hersenbloeding)

## Uitgangsvraag

Wanneer is tromboseprofylaxe geïndiceerd bij patiënten met een acute beroerte (herseninfarct / hersenbloeding) en welke profylaxe heeft de voorkeur?

## Aanbeveling

Geef patiënten met een **herseninfarct** die immobiel zijn (niet zelfstandig naar het troilet kunnen lopen) medicamenteuze tromboseprofylaxe met een LMWH. Geef geen elastische compressiekousen.

Geef patiënten met een **hersenbloeding** die immobiel (niet zelfstandig naar het troilet kunnen lopen) zijn in de eerste twee tot vier dagen intermitterende pneumatische compressie (IPC) of geen tromboseprofylaxe en overweeg daarna te starten met medicamenteuze tromboseprofylaxe met een LMWH. Geef geen elastische compressiekousen.

## Inleiding

Veneuze tromboembolie (VTE) is een veel voorkomende complicatie bij patiënten opgenomen met een acute beroerte. De incidentie van klinisch manifeste VTE in deze populatie is tijdens opname 1 tot 5%, terwijl dat van radiologisch aangetoonde vaak asymptomatische VTE oploopt tot 20 tot 80% (Jain, 2013; Vergouwen, 2008; Andre, 2007). Het risico op VTE is het grootst bij immobiele (gedefinieerd als niet instaat zonder hulp naar toilet te gaan) oudere patiënten in de eerste tien dagen na het ontstaan van een beroerte, waarbij het risico bij hersenbloedingen twee maal groter was dan bij herseninfarcten (door ernstigere uitval en minder strikte profylaxe) (Dennis, 2010). Klinisch manifeste longembolieën komen voor in ongeveer 1% van de patiënten met een acute beroerte, echter wordt gezien bij 10 tot 15% van de patiënten die overlijdt aan een beroerte (The international stroke trial, 1997; Kelly, 2001; Jauch, 2013; Pongmoragot, 2013). Zowel ongefractioneerde heparine als laag moleculair gewichts heparine geven een verhoogd risico op intracranieële bloedingen na een acuut herseninfarct en een verhoogd risico op toename van het volume van een acuut intracerebraal hematoom (Stroke Trial Collaborative Group, 1997; Diener, 2001; Paciaroni, 2011). Het afwegen van het risico op VTE tegen het risico op intracranieële bloedingscomplicaties geassocieerd met profylactische medicatie luistert daarom extra nauw bij patiënten met een acute beroerte.

## Conclusies

## Samenvatting literatuur

## Zoeken en selecteren

Deze module is opgesteld op basis van de negende ACCP richtlijn over Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis van 2012 (hoofdstuk 2 "Prevention of VTE in nonsurgical patients" en hoofdstuk 3 "Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke") (Kahn, 2012; Lansberg, 2012). Voor de ACCP richtlijn werd systematisch gezocht tot november 2009.

Een aanvullende zoekactie werd uitgevoerd in Pubmed op termen "Stroke" AND "DVT" OR "venous thrombosis" tot november 2014

## Overwegingen

De indicatie voor tromboseprofylaxe bij patiënten met een acuut herseninfarct of hersenbloeding zijn conform de niet-chirurgische patiënten populatie (zie risico stratificatie aldaar). Een specifieke factor met verhoogd risico op DVT is hemiparese met immobiliteit. De definitie van immobiliteit is niet uniform. Gebruikte operationalisatie is het niet zelfstandig naar toilet kunnen lopen. Alle immobiele patiënten met een acute beroerte hebben een indicatie voor VTE profylaxe.

Zowel laag moleculair gewicht heparine (LMWH) als ongefractioneerde heparine (UFH; 10.000-15.000U/dag) zijn effectief in het voorkomen van VTE bij patiënten met een acuut herseninfarct (Sandercock, 2008). LMWH is effectiever in deze populatie dan ongefractioneerde heparine en wordt in internationale richtlijnen aangeraden als eerste keuze VTE profylaxe na een herseninfarct (Jauch, 2013; Sherman, 2007; Kamphuisen, 2007).

De CLOTS drie trial toont dat intermitterend pneumatische compressie (IPC) bij patiënten met een acute beroerte een effectieve methode is om VTE te voorkomen ten opzichte van geen IPC (Dennis, 2013). De meerderheid van de VTE waren asymptomatisch; voor alleen de symptomatische VTE was er geen significant verschil tussen de groepen. In de "no IPC" arm van deze RCT kreeg minder dan 20% een LMWH/UFH. Dat maakt dat deze trial niet generaliseerbaar is naar de populatie met een herseninfarct, die volgens de huidige richtlijnen deze medicamenteuze profylaxe wel zou moeten krijgen (Jauch, 2013). Bij patiënten met een hersenbloeding met een contra-indicatie voor LMWH in eerste dagen na ontstaan van de bloeding is IPC wel een mogelijk alternatief voor LMWH. Ook in de subgroep analyse van patiënten met een hersenbloeding was er een significant verschil in het voordeel van IPC. Bij de meeste mensen met een hersenbloeding is LMWH na drie tot vier dagen een veilige vorm van profylaxe (Paciaroni, 2011). Overige niet-medicamenteuze preventie van veneuze trombose na een beroerte zijn vroege mobilisatie en voldoende hydratatie (Jauch, 2013; Kappelle, 2011). Over effectiviteit en veiligheid van een vena cava filter bij patiënten met een hersenbloeding (die geen LMWH kunnen krijgen) zijn onvoldoende data beschikbaar.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 21-04-2016

Laatst geautoriseerd : 21-04-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties



- ACCP: Michael K, Gould MD, FCCP: David A, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:2.
- Andre C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: A systematic review of published articles. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2007;14:21-32.
- Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (clots 3): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:516-524.
- Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial. *Stroke* 2001;32:229.
- International stroke trial collaborative group. The international stroke trial (ist): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349:1569-1581.
- Jain P, Ward E, Nevatte T, et al. Incidence of venous thromboembolism in the wake of the clots in legs or stockings after stroke (clots) study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:2910-2912.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:870-947.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-226S. doi: 10.1378/chest.11-2296.
- Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thrombosis research*. 2007;119:265-274.
- Kappelle LJ. Preventing deep vein thrombosis after stroke: Strategies and recommendations. *Current treatment options in neurology*. 2011;13:629-635.
- Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32:262-267.
- Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e601S-636S.
- Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: A meta-analysis of controlled studies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9:893-898.
- Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost*. 2011 May;9(5):893-8.
- Pongmoragot J, Rabinstein AA, Nilanont Y, et al. Pulmonary embolism in ischemic stroke: Clinical presentation, risk factors, and outcome. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2:e000372.
- Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008:CD000119.
- Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (prevail study): An open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007;369:1347-1355.
- Vergouwen MD, Roos YB, Kamphuisen PW. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with acute stroke and traumatic brain injury. *Current opinion in critical care*. 2008;14:149-155.