Modules update richtlijn antitrombotisch beleid

INITIATIEF
Nederlandse Internisten Vereniging

IN SAMENWERKING MET
Harteraad
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Nederlandse Orthopaedische Vereniging
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en laboratoriumgeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging voor Maag-Lever-Darm artsen
Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie
Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING
De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon
MODULES UPDATE ANTITROMBOTISCH BELEID
© 2021

Nederlandse Internisten Vereniging
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Tel. 030 282 32 29
info@internisten.nl
www.internisten.nl

Alle rechten voorbehouden.
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep **4**
Verantwoording **5**
Module 1 Beleid bloedingen of ingreep bij VKA **18**
Module 2 Beleid bloedingen of ingreep bij TARs **52**
Module 3 Behandeling oppervlakkige tromboflebitis **69**
Module 4 Continueren antistolling na acute veneuze tromboembolie **96**
Module 5 Antifosfolipiden syndroom en antistolling **142**

Samenstelling van de werkgroep

Kerngroep

- Prof. dr. M.V. (Menno) Huisman, internist-vasculaire geneeskunde, LUMC, NIV (voorzitter)
- Dr. M.J.H.A. (Marieke) Kruip, internist-hematoloog, ErasmusMC, NIV, NVvH (Hematologie)
- Dr. F.A. (Erik) Klok, internist-vasculaire geneeskunde, LUMC, NIV
- Dr. M.A. (Marc) Brouwer, cardioloog, RadboudUMC, NVVC
- Dr. H.B. (Harmen) Ettema, orthopedisch chirurg, Isala, NOV
- Drs. B. (Banne) Nemeth, aios orthopedie, LUMC, NOV
- Dr. A.M. (Arno) Wiersema, vaatchirurg, NVVH
- Dr. M.E. (Maarten) Tushuizen, maag-darm-leverarts, LUMC, NVMDL
- Dr. J.M. (Jonathan) Coutinho, neuroloog, AMC-UVA, NVN
- Drs. A. (Andrew) Oostindjer, huisarts/Kaderhuisarts HVZ, NHG

Klankbordgroep

- Dr. J.J.C.M. (Sjef) van de Leur, arts klinische chemie, Isala, NVKC
- Dr. A.W.M.M. (Ankie) Koopman - van Gemert, anesthesioloog, ASZ, NVA
- Dr. M.G. (Mariëlle) van Pampus, gynaecoloog, OLVG, NVOG
- Drs. R.J. (Repke) Snijder, longarts, Antoniusziekenhuis, NVALT
- Drs. R.J. (Rutger) Lely, radioloog, VUMC, NVVR
- Dr. C. (Bibi) van Montfrans, dermatoloog, ErasmusMC, NVDV
- Dr. R.A. (Richard) Faaij, klinisch geriater, Diakonessenhuis, NVKG
- Dr. B. (Bauke) van Minnen, kaakchirurg, UMCG, NVMKA
- Drs. A (Annemarie) Auwerda, beleidsadviseur, Harteraad
- Prof. dr. S (Saskia) Middeldorp, internist vasculaire-geneeskunde, Radboudumc, NIV
- M.J. (Jacqueline) Krol- van Straaten, internist - nefroloog, Hagaziekenhuis, NIV
- Dr. L. Jakulj, internist-nefroloog, Amsterdam UMC, NIV
- Dr. M. (Marcel) Schouten, internist - nefroloog, Tergooi, NIV
- Dr. N. (Nakisa) Khorsand, ziekenhuisapotheker, OLVG, NVZA
- Dr. M.F. (Margreet) Warlé-van Herwaarden, openbaar apotheker, KNMP

<u>Met ondersteuning van</u>

- Dr. S.R. (Sabine) Zwakenberg, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- H. (Hanneke) Olthuis, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:	augustus 2021
Geautoriseerd door:	Nederlandse Internisten Vereniging Nederlandse Huisartsen Genootschap Nederlandse Orthopaedische Vereniging Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie Nederlandse Vereniging voor Cardiologie Nederlandse Vereniging voor Heelkunde Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie Nederlandse Vereniging voor Neurologie Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Nederlandse Vereniging voor Radiologie Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en laboratoriumgeneeskunde Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de vorige versie:	De modules over beleid bij bloedingen bij VKA en TARS zijn gewijzigd, evenals de modules over oppervlakkige tromboflebitis en het continueren van antistolling na een acute veneuze tromboembolie. De module over antifosfolipiden syndroom en antistolling is een nieuwe module.
Regiehouder:	Nederlandse Internisten Vereniging

Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule. Patiëntenparticipatie bij deze richtlijn werd mede gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten (SKPC) binnen het programma KIDZ.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2018 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met stollingsproblemen.

Belangenverklaringen
De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Kerngroep

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
prof. dr. M.V. (Menno) Huisman	Internist vasculaire geneeskunde Leids Universitair Medisch Centrum	- Voorzitter commissie herziening Antitrombotisch Beleid, onbetaald - Voorzitter commissie landelijke transmurale afspraak antistolling, onbetaald - Voorzitter werkgroep met inspectie over indicator antistolling, onbetaald	- Adviseur farmaceutische bedrijven die (nieuwe) antistollingsmiddelen maken (gelden gaan naar afdeling Interne Geneeskunde LUMC) - ZONMW grant Dutch-AF - registry met onderzoek op het gebied van antistolling bij patiënten met atriumfibrilleren (gelden gaan naar afdeling Interne Geneeskunde LUMC) - Research grants van farmaceutische bedrijven die (nieuwe) antistollingsmiddelen make; (gelden gaan naar afdeling Interne Geneeskunde LUMC)	Deelname in werkgroep als voorzitter in verband met expertise op dit gebied. In verband met adviseur farmaceutische bedrijven: participeert niet bij besluitvorming middelen
dr. M.J.H.A. (Marieke) Kruip	Internist-hematoloog Erasmus MC	Medisch leider trombosedienst Star-SHL, gedetacheerd vanuit het Erasmus MC	- Anti-thrombotic stewardship S-team introduction (2015-2016) Boehringer-Ingelheim - Anti-thrombotic stewardship S-team introduction (2015-2016) Daiichi Sankyo - Anti-thrombotic stewardship S-team introduction (2015-2016) Bayer - Anti-thrombotic stewardship S-team introduction (2015-2016) Pfizer - 2016: Symposium over Richtlijn antitrombotisch beleid, internistendagen en bijscholing / Bayer / € 1169,- + € 129,-, € 224,- ten gunste van de afdeling hematologie	In verband met belangen geen participatie besluitvorming keuze middelen
dr. F.A. (Erik) Klok	Internist Vasculair geneeskundige, LUMC, Leiden	Adjunct Professor Universiteit van Mainz, Duitsland (onbetaald)	Dr. F.A. Klok heeft financiële steun ontvangen voor studies (unrestricted research grants) van Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, MSD, Actelion, Trombose Stichting Nederland, de Hartstichting en ZonMW. Dit betroffen allen studies naar diagnostiek van	Geen, gesponsorde studies gaan over diagnostiek. Diagnostiek komt vooralsnog niet aan bod in deze richtlijn. Mocht dit het geval zijn

			longembolie/DVT of voorkomen van lange termijn effecten (pulmonale hypertensie, lagere kwaliteit van leven et cetera).	belangen opnieuw bespreken. Geen actie nodig
dr. M.A. (Marc) Brouwer	Cardioloog, Radboudumc	- Afgevaardigde van de NVVO bij LSKA (onbetaald) - Wetenschappelijke Raad van de Nederlandse Reanimatie raad (onbetaald)	De researchafdeling cardiologie heeft voor verschillende projecten financiële ondersteuning ontvangen van : Astra Zeneca, BMS-Pfizer, Boehringer Ingelheim, Beyer, Daiichi Sankyo - Dutch AF registry TRAIL randomized trial REDUCE trial on DAFT duration REDUCE MVI trial	Geen, ander onderwerp
dr. H.B. (Harmen) Ettema	Orthopedisch chirurg Isala Klinieken, Zwolle		In verleden deelname verschillende RCT waarvan de laatste > 3 jaar gelden	RCT's >3 jaar geleden, geen actie
drs. B. (Banne) Nemeth	AIOS Orthopedie LUMC Leiden PhD Klinische Epidemiologie en Orthopedie, LUMC Leiden			geen
dr. A.M. (Arno) Wiersema	Vaatchirurg in het Westfriesgasthuis te Hoorn en AUMC, locatie Vumc	Grant onderzoek ACT en heparine arteriële vaatingrepen Medtronic, geen onderwerp van deze richtlijn	Grant onderzoek ACT en heparine arteriële vaatingrepen Medtronic, geen onderwerp van deze richtlijn	geen
dr. M.E. (Maarten) Tushuizen	MDL-arts, staflid Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	MDL-arts; DC-kliniek Almere, Almere, verrichten van endoscopie (betaald)		geen

dr. J.M. (Jonathan) Coutinho	Neuroloog Amsterdam UMC		RESPECT-CVT studie. Gefinancierd door Boehringer. Ondergetekende zit in het steering Committee van deze studie	geen actie, studie gaat over andere patiëntpopulatie
A. (Andrew) Oostindjer	Huisarts - eigen praktijk in Oldenzaal. Kaderhuisarts HVZ	Als Kaderhuisarts HVZ: Onderwijs verzorgen voor verschillende organisaties (Zorggroep Thoon, - Zorggroep HRZU, SCEM, Health Investment, HartVaatHAG, huisartsen opleiding VUA dependance Twente) - verschillende andere organisaties onder andere farmaceutische bedrijven zoals Pfizer, BMS Bayer, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Amgen Consulent voor Pfizer - beoordelen van informatie materiaal bedoeld voor patiënten en medici.	Momenteel wel lid van de antistollingscommissie van het Medisch Spectrum Twente (onbetaald)	geen
Klankbordgroep				
dr. J.J.C.M. (Sjef) van de Leur	Arts klinische chemie, Isala	Bestuurslid FNT, onbetaald		Geen
dr. A.W.M.M. (Ankie) Koopman - van Gemert	Anesthesioloog, opleider Albert Schweitzer ziekenhuis (pensioen 1-7-2019)	- participatie richtlijnen: neuraxisblokkade, bloedtransfusie, ESA (vacatiegelden) tot 1-7-2019		Geen

	1-11-2019 – 1-2-2021 MM IC en VZ intensivisten ZGT Almelo	- bestuur TRIP en vz hemovigilantiekamer (onbetaald) tot oktober - gebruikersgroep sanquin (onbetaald) – idem - lid experteam antistolling en veiligheid rapport voor minister (onbetaald) - IGZ indicatoren antistolling (onbetaald) - VZ examencie NVA en ESA tot 1-1-2020		
dr. M.G. (Mariëlle) van Pampus	Gynaecoloog OLVG			Geen
drs. R.J. (Repke) Snijder	Longarts st. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein			Geen
drs. R.J. (Rutger) Lely	(Interventie)radioloog AUMC, locatie Vumc			Geen
dr. C. (Bibi) van Montfrans	Dermatoloog Erasmus MC	- Lid board European academy of dermatology and venereology (EADV) (onbetaald) - lid scientific programming committee EADV voorzitter patient working group		Geen

		EADV (onbetaald)		
dr. R.A. (Richard) Faaij	Klinisch geriater Diakonessenhuis Utrecht-Zeist-Doorn			Geen
dr. B. (Bauke) van Minnen	Kaakchirurg UMCG			Geen
mw. A (Annemarie) Auwerda	Beleidsadviseur, Harteraad			Geen
prof. dr. S (Saskia) Middeldorp	Internist-vasculair geneeskundige, Radboudumc	Onbetaald: NVTH-voorzitter, Stichting Haemophilia-bestuurslid, Stichting Amstol - bestuurslid ASH Guideline Coordination Committee-lid EHA Guideline Executive Committee-lid Betaald: Diverse honoraria naar AMR Medical Research B.V. Bedrijven: Aspen - Bayer - BMS/Pfizer - Boehringer Ingelhei - Daiichi Sankyo - GKS - Portola - Sanquin -Sanofi. Voor lezingen/onderwijs	Research support, wordt betaald aan AMC Medical Research B.V. Bedrijven: Aspen - Bayer - BMS/Pfizer - Boehringer Ingelheim - Daiichi Sankyo - GSK - Portola - Sanquin - Highlow studie, GSK, overgenomen door Aspen, financiering voor investigator initiated trial, wordt gestort op AMC Medical Research B.V - Sanquin, financiering voor vrijwilligersstudie naar reversal van NOACs in gezonde vrijwilligers, wordt gestort op AMR Medical Research BV - BMS/Pfizer, financiering voor vrijwilligersstudie naar reversal van NOACs in gezonde vrijwillers, wrodt gestort op AMR Medical Research BV	Participeert niet bij besluitvorming omtrent middelen. In rol van klankbordgroeplid is hier echter ook geen sprake van. Participatie wegens expertise. Openheid over deze belangen is voldoende.

			- Daiichi Sankyo, financiering voor investigator initiated study naar lange termijn gevolgen van VTE	
M.J. (Jacqueline) Krol- van Straaten	Internist - Nefroloog Haga ziekenhuis, Den Haag	Lid werkgroep KNMP Geneesmiddelen en Dialyse. Reis- en onkosten vergoeding (1-4x per jaar) Richtlijncommissie Nederlandse Federatie voor Nefrologie - betaald (vacatiegelden)		Geen
dr. M. (Marcel) Schouten	Internist-nefroloog Tergooi	Richtlijncommissie Nederlandse Federatie voor Nefrologie - betaald (vacatiegelden)		Geen
dr. N. (Nakisa) Khorsand	Ziekenhuisapotheker, OLVG, Amsterdam	Voorzitter special interest group hematologie van NVZA (onbetaald)		Geen
dr. M.F. (Margreet) Warlé- van Herwaarden	Apotheker, Apotheek Groesbeek	participeert af en toe in onderzoek (onbetaald) participeert in regionale commissie DOAC's/NOA's Nijmegen (NECF) (onbetaald) participeert in special interest group hart- en vaatziekten KNMP (onbetaald)		Geen
Dr. L. Jakulj	Internist-nefroloog Stichting Dianet	Lid richtlijnencommissie Nederlandse Federatie voor Nefrologie (onbetaald)		Geen

	Internist-nefroloog Amsterdam UMC locatie AMC”			

Inbreng patiëntenperspectief
Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde patiëntenvereniging in de klankbordgroep. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de Harteraad en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Werkwijze
AGREE
Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse
Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de werkgroep de knelpunten middels een enquête. Naast de in de kern- en klankbordgroep vertegenwoordigde partijen werden de FNT, IGJ, KiMO, NHG, NFU, NVZ, STZ, V&VN, Verenso, VIG, VWS, ZiNL en ZN uitgenodigd deze enquête in te vullen.

Uitkomstmaten
Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting
Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur en de beoordeling van de risk-of-bias van de individuele studies is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs
De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie http://www.gradeworkinggroup.org/). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	• er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	• er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	• er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	• er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dicht bij het geschatte effect van behandeling ligt; • de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nul effect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	Sterke aanbeveling	*Zwakke (conditionele) aanbeveling*
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. BMJ Open. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.

Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.

Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. J Clin Epidemiol. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html.

Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. J Clin Epidemiol. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008 May 17;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: BMJ. 2008 May 24;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139.

Schünemann, A Holger J (corrected to Schünemann, Holger J). PubMed PMID: 18483053; PubMed Central PMCID: PMC2386626.

Wessels M, Hielkema L, van der Weijden T. How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. J Med Libr Assoc. 2016 Oct;104(4):320-324. PubMed PMID: 27822157; PubMed Central PMCID: PMC5079497.

Module 1 Beleid bloedingen of ingreep bij VKA

Update van module:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/strategie_bloeding_ingreep_bij_antistolling/bloeding_of_ingreep_bij_vka.html

Uitgangsvraag

Welke farmacologische behandeling kunnen we het beste toepassen bij patiënten die vitamine K-antagonisten ontvangen en een bloeding krijgen/een ingreep moeten ondergaan?

Inleiding

Bij patiënten die Vitamine K-Antagonisten (VKA) gebruiken, kan het nodig zijn om het effect van deze middelen te couperen. Bijvoorbeeld voor asymptomatische patiënten met excessief verhoogde International Normalized Ratio (INR) waarden, patiënten met bloedingen of patiënten waarbij een invasieve procedure nodig is. Er zijn verschillende therapeutische opties: VKA kan gestopt worden, er kan vitamine K toegediend worden of er kan plasma of een vier-factoren Protrombine Complex Concentraat (PCC) gegeven worden (Garcia, 2009; Ageno, 2009). De genoemde opties kunnen ook worden gecombineerd. Er kleven verschillende voor- en nadelen aan het gebruik van plasma of PCC bij patiënten onder VKA-gebruik.

*Aangezien we in Nederland geen drie-factoren PCC gebruiken, laten we deze variant buiten beschouwing in de uitwerking van deze module.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat zijn de effecten van plasma versus een vaste dosis PCC versus een gewichtsafhankelijke dosis PCC bij patiënten met een indicatie tot acuut couperen van VKA vanwege een ernstige bloeding op het stoppen van de bloeding, mortaliteit, cardiovasculaire complicaties of trombose en bijwerkingen (Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI))?

P: patiënten met een indicatie tot acuut couperen van VKA vanwege een bloeding of acute ingreep;
I: plasma;
C: PCC fixed dose, PCC gewichtsafhankelijk;
O: stoppen bloeding, normalisatie INR, mortaliteit, cardiovasculaire complicaties, trombose, bijwerkingen (TRALI).

<u>Relevante uitkomstmaten</u>

De werkgroep achtte mortaliteit en het stoppen van de bloeding als kritieke uitkomstmaten voor de besluitvorming. Het optreden van cardiovasculaire complicaties of trombose, normalisatie INR en bijwerkingen werden gezien als belangrijke uitkomstmaten voor de besluitvorming.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)
Op 25 september 2019 is er nogmaals in de databases Medline (OVID) en Embase (Elsevier) met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en klinisch vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Er werd gezocht na de zoekdatum van de ATB richtlijn van 2016. De literatuurzoekactie leverde 350 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: RCT's of prospectief vergelijkend onderzoek over PCC en/of plasma, bij patiënten, in het Nederlands of Engels met een van de genoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 14 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en 1 studie definitief geselecteerd.

De ATB richtlijn 2016 is gebaseerd op de ACCP richtlijn van 2012, en een additionele literatuurzoekactie leverde toen zeven studies op. Voor deze update zijn de toen geïncludeerde retrospectieve studies uitgesloten (n=2).

Resultaten
Er zijn 6 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur
In de ACCP richtlijn van 2012 wordt in hoofdstuk 9.3 (treatment of anticoagulant-related bleeding) de behandeling van VKA gerelateerde bloedingen beschreven (ACCP, 2012). De literatuur voor deze paragraaf is niet systematisch weergegeven. Hieronder beschrijven we de studies die in paragraaf 9.3 van de ACCP richtlijn worden beschreven. Daarnaast zijn alle studies die gevonden werden met de twee systematische zoekacties toegevoegd aan de literatuuranalyse.

In deze module werken we de volgende subthema's uit:
- PCC + plasma versus plasma alleen
- Plasma versus PCC
- Hoge versus lage dosis PCC
- Vaste versus variabele dosis PCC

PCC + plasma versus plasma alleen
In de ACCP richtlijn wordt één studie beschreven die PCC plus plasma vergeleek met enkel plasma bij 13 patiënten (vijf in PCC en acht in plasmagroep (Boulis, 1999)). PCC plus plasma corrigeerde de INR sneller dan plasma alleen (2,95 versus 8,9 uur, p <0,01). Vijf van de acht patiënten in de plasmagroep hadden een significante volumeoverbelasting, in vergelijking met geen complicaties in de combinatiegroep, ondanks monitoren van cardiovasculaire ziekten (CVD) en het gebruik van furosemide.

Er werden met beide zoekacties geen additionele studies gevonden.

Conclusie

- **GRADE**	Het is onzeker wat het effect is van PCC plus plasma versus plasma bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Boulis, 1999)*

Plasma versus PCC
Er werden 2 RCT's (Steiner, 2016; Sarode, 2013) en 1 vergelijkende studie gevonden waarin PCC werd vergeleken met plasma (Karaca, 2014).

Beschrijving van de studies
De studie van Sarode (2013) is een multicenter RCT. Patiënten (n=212) ouder dan 18 jaar met VKA therapie met een INR > 2 en een acute majeure bloeding werden geïncludeerd. Patiënten in de interventiegroep kregen PCC gebaseerd op INR en gewicht in een enkele intraveneuze dosis (n=103), patiënten in de controlegroep kregen plasma (n=109). In beide groepen kregen patiënten vitamine K middels trage IV infusie (5 tot 10 mg) of volgens de lokale klinische praktijk (niet nader omschreven). De gemiddelde leeftijd was 69,8±12,8 jaar in de plasmagroep en 69,8±13,9 jaar in de PCC groep. In de groepen was 49% (plasma) en 51% (PCC) man. In deze studie wordt het aantal patiënten met een goed hemostatisch effect beschreven. Deze zijn gemeten door een onafhankelijke adjudicatie commissie aan de hand van een hemostatische effectiviteitschaal, ontwikkeld in samenwerking met de Amerikaans Voedsel- en WarenAutoriteit (FDA). De definities die bij deze schaal gebruikt zijn, zijn te vinden in het online data-supplement bij het artikel.

Steiner (2016) voerde een multicenter, open-label, blinded-endpoint RCT uit naar het gebruik van PCC versus plasma bij patiënten die behandeld werden met VKA met een hersenbloeding. Patiënten ouder dan 18 jaar die zich presenteerden binnen

12 uur na de eerste verschijnselen werden gerandomiseerd voor plasma IV 20mL/kg (n=23) of PCC IV 30IU/kg (n=27). De gemiddelde leeftijd was 76,6±7,6 jaar in de plasma groep en 74,7 ±8,7 jaar in de PCC groep. In de groepen was 65% (plasma) en 59% (PCC) man. Alle patiënten ontvingen gelijktijdig 10mg IV vitamine K. De primaire uitkomstmaat van deze studie was het percentage patiënten dat een INR van 1,2 of lager had op 3 uur na de start van de behandeling. Patiënten waarbij dit niet het geval was, ontvingen additionele PCC; ook mensen in de plasma groep. De studie werd vroegtijdig gestopt omdat er meer bloedingen voorkwam in de plasma groep dan in de PCC groep.

In de studie van Karaca (2014) werden patiënten (n=40) met alle gastro-intestinale bloedingen die warfarine gebruikten geïncludeerd. De patiënten ontvingen PCC volgens doseringsschema (op basis van INR en lichaamsgewicht) of plasma. Patiënten werden door de auteurs ingedeeld in de groepen. De criteria hiervoor, en de wijze waarop dit gebeurde, zijn niet beschreven. Patiënten kregen een endoscopie bij een INR < 2,1. Dit was in de PCC-groep na gemiddeld 8 uur (range 6 tot 12 uur) en in de plasmagroep na 12 uur (range 8 tot 24 uur). De gemiddelde leeftijd was 66,5 (40 tot 88) jaar in de plasma groep en 68,3 (48 tot 86) jaar in de PCC groep. In de groepen waren 10/20 (plasma) en 12/20 (PCC) man.

Resultaten
Mortaliteit
Steiner (2016) rapporteert mortaliteit na 90 dagen. In de PCC groep overleden 5/27 (19%) patiënten, ten opzichte van 8/23 (35%) patiënten in de plasma groep (RR: 0,53; 95%BI: 0,20 tot 1,40). Sarode (2013) rapporteert mortaliteit na 30 dagen. In de PCC groep overleden 6/103 (5,8%) van de patiënten, ten opzichte van 5/109 (4,6%) van de patiënten in de plasma groep (RR: 1,27; 95%BI: 0,40 tot 4,03). Karaca (2014) rapporteert mortaliteit tijdens de ziekenhuisopname. In beide groepen overleed 1/20 van de patiënten.

Stoppen van bloeding
Het stoppen van de bloeding wordt in twee studies beschreven (Sarode, 2013; Karaca, 2014). In de studie van Sarode (2013) werd een schaal voor het beoordelen van hemostatische effectiviteit ontwikkeld (deze is te vinden in de data supplement bij deze studie). Het aantal patiënten waarbij binnen 24 uur na het starten van de infusie excellente of goede hemostase werd bereikt was 71 (72,4%) na PCC in vergelijking met 68 (65,4%) na plasma, waarmee aan de gestelde criteria voor non-inferioriteit werd voldaan. In de studie van Karaca (2014) werd een 'upper endoscopy' uitgevoerd om actieve bloedingen op te sporen op het moment dat de INR was gedaald naar 2,1 of lager. Na PCC werd bij 20/20 patiënten (100%) geen actieve bloeding gevonden in vergelijking met 13/20 (65%) van de patiënten na plasma (p=0,008). Steiner (2016) rapporteert gegevens over het gemiddelde hematoomvolume na 24 uur. Voor de PCC groep was dit 9,7±20,9ml, ten opzichte van 23,7±28,4 ml in de plasma groep (p=0,023).

Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE
Steiner (2016) rapporteert het aantal trombo-embolische events binnen 90 dagen. Hierbij waren er in de PCC groep 2 ischemische beroertes, 4 longembolieën en 1 diepe veneuze trombose, ten opzichte van 2 ischemische beroertes in de plasma groep. Per patiënt kunnen er meerdere events gerapporteerd zijn. Sarode (2013) rapporteert het aantal trombo-embolische adverse events tijdens de studieperiode. In de PCC groep waren er 8/103 (7.8%) events, ten opzichte van 7/109 (6.4%) events in de plasma groep (RR 1,21; 95%BI 0,45 tot 3,22). Naar inschatting van de onderzoekers waren er respectievelijk 4 en 3 events gerelateerd aan de behandeling.

*Bijwerkingen*Sarode (2013) rapporteert de *serious adverse events* (SAE's) na 30 dagen. Bij 32/103 (31,1%) van de patiënten na PCC en 26/109 (23,9%) na plasma trad er een SAE op (RR: 1,30; 95%BI: 0,84 tot 2,03). Naar inschatting van de onderzoekers waren twee van deze events in de PCC groep en vier in de plasma groep gerelateerd aan de behandeling. Steiner (2016) rapporteert het aantal SAE's na 90 dagen. Hierbij worden ook de trombo-embolische events meegenomen (zie kopje ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE). In de PCC groep werden er naast deze trombo-embolische events zeven gevallen met vergroting van de bloeding gerapporteerd, ten opzichte van negen gevallen in de plasma groep. Daarnaast overleden er respectievelijk 1 patiënt (PCC groep) en zes patiënten (plasma groep) aan een vergroting van de bloeding.

Normalisatie INR
Steiner (2016) rapporteert het aantal patiënten dat binnen 3 uur een INR≤ 1,2 heeft. In de PCC groep gold dit voor 18/27 (67%) patiënten, ten opzichte van 2/23 (9%) patiënten in de plasma groep (OR 30,6; 95%BI 4,7 tot 197,9). Karaca (2014) rapporteert de INR 6 uur na de opname. De patiënten in de PCC groep hadden een gemiddelde INR van 1,52 (1,09 tot 2,13); in de plasma groep was dit 2,41 (1,19 tot 5,0; p < 0.001). Sarode (2013) rapporteert het aantal patiënten met INR≤ 1,3 op een half uur na het beëindigen van de transfusie. In de PCC groep gold dit voor 61/98 (62,2%) patiënten, ten opzichte van 10/104 (9,6%) patiënten in de plasma groep (RR 6,47; 95%BI 3,52 tot 11,90).

De resultaten zijn in verband met verschillen in studie opzet en diversiteit in rapportage van de uitkomstmaten niet gepoold.

Bewijskracht

Mortaliteit

De bewijskracht voor RCTs begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, vanwege het geringe aantal events (imprecisie, 2 punten), inconsistentie van de resultaten (1 punt) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). Een van de geïncludeerde RCT's (Steiner, 2016) werd beperkt doordat een groot deel van de patiënten uit de plasma groep ook PCC ontving, namelijk bij een INR ≥ 1,2 na 3 uur. In de studie van Sarode (2013) waren de behandelaars niet geblindeerd.

De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is verlaagd naar zeer laag, gezien het geringe aantal events (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet. In de studie van Karaca (2014) was niet duidelijk hoe werd bepaald welke behandeling de patiënt ontving.

Op basis van het best beschikbare bewijs, is de bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit zeer laag.

Stoppen van bloeding

De bewijskracht voor RCTs begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen van bloeding is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, vanwege het geringe aantal events (imprecisie, 2 punten) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). Een van de geïncludeerde RCT's (Steiner, 2016) werd beperkt doordat een groot deel van de patiënten uit de plasma groep ook PCC ontving, namelijk bij een INR ≥ 1,2 na 3 uur. In de studie van Sarode (2013) waren de behandelaars niet geblindeerd.

De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen van de bloeding is verlaagd naar zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet. In de studie van Karaca (2014) was niet duidelijk hoe werd bepaald welke behandeling de patiënt ontving.

Er is sprake van heterogeniteit in de resultaten. Dit zou kunnen worden verklaard door de verschillende meetmomenten. In de studie van Sarode (2013) en Steiner (2016) wordt gemeten na een periode van 24 uur, terwijl in de studie van Karaca (2014) gemeten wordt op het moment dat de INR daalt onder 2,1. Omdat het effect in de drie studies een voordeel van PCC op het stoppen van bloedingen laten zien, is voor de heterogeniteit niet gedowngrade (geen onzekerheid over de richting van het effect).

Op basis van het best beschikbare bewijs, is de bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen van bloeding zeer laag.

Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (imprecisie, 2 punten) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). De geïncludeerde RCT (Steiner, 2016) werd beperkt doordat een groot deel van de patiënten uit de plasma groep ook PCC ontving, namelijk bij een INR ≥ 1,2 na 3 uur. In de studie van Sarode (2013) waren de behandelaars niet geblindeerd.

Bijwerkingen

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten

en events (imprecisie, 2 punten) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). Een van de geïncludeerde RCT's (Steiner, 2016) werd beperkt doordat een groot deel van de patiënten uit de plasma groep ook PCC ontving, namelijk bij een INR ≥ 1,2 na 3 uur. In de studie van Sarode (2013) waren de behandelaars niet geblindeerd.

Normalisatie INR
De bewijskracht voor RCTs begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat normalisatie van INR is met twee niveaus verlaagd naar laag, vanwege het geringe aantal events (imprecisie, 1 punt) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). In de studie van Sarode (2013) waren de behandelaars niet geblindeerd.

De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat INR is verlaagd naar zeer laag, gezien het geringe aantal events (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet. In de studie van Karaca (2014) was niet duidelijk hoe werd bepaald welke behandeling de patiënt ontving.

Op basis van het best beschikbare bewijs, is de bewijskracht voor de uitkomstmaat normalisatie INR laag.

Conclusies

Zeer laag GRADE	**Mortaliteit** Het is onzeker wat het effect is van PCC versus plasma op mortaliteit bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Sarode, 2013; Karaca, 2014; Steiner, 2016)*

Zeer laag GRADE	**Stoppen van bloeding** Het is onzeker wat het effect is van PCC versus plasma voor het stoppen van bloedingen bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Sarode, 2013; Karaca, 2014; Steiner, 2016)*

Zeer laag GRADE	**Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE** Het is onzeker wat het effect is van PCC versus plasma op het optreden van een ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Sarode, 2013; Steiner, 2016)*

Zeer laag GRADE	**Bijwerkingen** Het is onzeker wat het effect is van PCC versus plasma op het optreden van serieuze nadelige effecten bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Sarode, 2013; Steiner, 2016)*

Laag GRADE	**Normalisatie INR** Het zou kunnen dat toediening van PCC leidt tot een effectievere normalisatie van de INR bij patiënten met een bloeding onder VKA gebruik ten opzichte van een behandeling met plasma. *Bronnen: (Sarode,2013; Karaca, 2014; Steiner, 2016)*

Lage versus hoge dosis PCC
Er werd 1 RCT (Kerebel, 2013) gevonden waarin een lage dosis PCC werd vergeleken met een hoge dosis PCC.

Beschrijving van de studies
In de gerandomiseerde studie van Kerebel (2013) werden patiënten met objectief gediagnosticeerde VKA-geassocieerde intracerebrale bloedingen (CT of MR) in 22 centra in Frankrijk gerandomiseerd naar 25 of 40 IU/kg PCC infusie. Indien geen INR van < 1,5 werd bereikt, kregen de patiënten een tweede dosis met PCC 10 minuten na het einde van de infusie. Alle patiënten kregen tevens 5 mg vitamine K IV toegediend. Patiënten werden tot 30 dagen na infusie gevolgd. In totaal werden 59 patiënten geïncludeerd (n=29 lage dosis, n=30 hoge dosis). Voor 14 patiënten (n=6 lage dosis en n=8 hoge dosis) waren geen complete data beschikbaar voor de complete follow-up duur. Redenen hiervoor waren overlijden (n=8), overplaatsing (n=3), lost to follow-up (n=2) en ontslag uit het ziekenhuis (n=1). De gemiddelde leeftijd was 77,7±9,4 jaar in de lage dosis groep en 75,2±11,1 jaar in de hoge dosis groep. In de groepen was 65,5% (lage dosis) en 76,7% (hoge dosis) man.

Resultaten
Mortaliteit
Kerebel (2013) rapporteerde mortaliteit na 30 dagen. In de lage dosis groep overleden 4/29 (13,8%) van de patiënten, ten opzichte van 6/30 (20%) in de hoge dosis groep (RR 0,69; 95%BI 0,22 tot 2,19).

Stoppen van bloeding
Kerebel (2013) rapporteert gegevens over het stoppen van de bloeding. Dit werd gemeten aan de hand van het gemiddelde hematoom volume na 48 uur (in 19 patiënten). Bij patiënten in de lage dosis groep was het gemiddelde volume 33,2±33,9 in vergelijking met 28,7±31,4 bij de patiënten in de hoge dosis groep (p=0,713).

Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE
Kerebel (2013) rapporteerde trombo-embolische events tot 30 dagen. In de lage dosis groep hadden 2/29 (6,9%) van de patiënten tenminste één trombo-embolisch event, ten opzichte van 2/30 (6,7%) in de hoge dosis groep (RR 1,03; 95% BI 0,16 tot 6,86).

Bijwerkingen
Kerebel (2013) rapporteert het aantal adverse events (AE) tot 30 dagen. In totaal hadden 24/29 (82,8%) patiënten in de lage dosis groep ten minste een *adverse event* (AE) in vergelijking met 25/30 (83,3%) patiënten in de hoge dosis groep (RR 0,99; 95%BI 0,79 tot 1,25). Van deze AE's werden er 23 gedefinieerd als SAE (niet verder gedefinieerd): 11/29 (37,9%) in de lage dosis groep in vergelijking met 12/30 (40,0%) in de hoge dosis groep (p=0,871).

INR
Kerebel (2013) beschrijft het aantal patiënten met een INR ≤ 1,2 op 10 minuten na de toediening van PCC. In de lage dosis groep had 44,5% van de patiënten een INR ≤ 1,2 vergeleken met 76% in de hoge dosis groep.

Bewijskracht
Mortaliteit
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events

(ernstige imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (risk of bias). De RCT werd beperkt door een onduidelijke *allocation concealment*, het ontbreken van blindering en een hoge lost to follow-up rate.

Stoppen bloeding
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen bloeding is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (ernstige imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (risk of bias). De studie werd beperkt vanwege een onduidelijke allocation concealment, het ontbreken van blindering en een hoge lost to follow-up rate.

Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (ernstige imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (risk of bias). De RCT werd beperkt vanwege een onduidelijke allocation concealment, het ontbreken van blindering en een hoge lost to follow-up rate.

Bijwerkingen
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (ernstige imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (risk of bias). De studie werd beperkt vanwege een onduidelijke *allocation concealment*, het ontbreken van blindering en een hoge lost to follow-up rate.

Normalisatie INR
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat normalisatie INR is met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, gezien het geringe aantal patiënten en events (ernstige imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (risk of bias). De studie werd beperkt vanwege een onduidelijke allocation concealment, het ontbreken van blindering en een hoge lost to follow-up rate.

Conclusies

Zeer laag GRADE	**Mortaliteit** Het is onzeker wat het effect is van een lage dosis PCC versus een hoge dosis PCC op mortaliteit bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Kerebel, 2013)*

Zeer laag GRADE	**Stoppen van bloeding** Het is onzeker wat het effect is van een lage dosis PCC versus een hoge dosis PCC op het stoppen van een bloeding bij patiënten onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Kerebel, 2013)*

Zeer laag GRADE	**Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE** Het is onzeker wat het effect is van een lage dosis PCC versus een hoge dosis PCC op ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Kerebel, 2013)*

Zeer laag GRADE	**Bijwerkingen** Het is onzeker wat het effect is van een lage dosis PCC versus een hoge dosis PCC op het optreden van bijwerkingen bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Kerebel, 2013)*

Zeer laag GRADE	**Normalisatie INR** Het is onzeker wat het effect is van een lage dosis PCC versus een hoge dosis PCC op de normalisatie van INR bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Kerebel, 2013)*

Vaste versus variabele dosis PCC
Er werden twee observationele studies (Khorsand, 2011 en Khorsand, 2021) gevonden waarin een vaste dosis PCC werd vergeleken met een variabele dosis PCC.

Beschrijving van de studies
De studie van Khorsand (2011) is een deels historische, deels prospectieve cohort studie. De indicatie voor het couperen van VKA was een majeure non-craniale bloeding of benodigde urgente invasieve procedure. In het historische cohort kregen patiënten die coupering van VKA nodig hadden tussen december 2005 en mei 2006 PCC (Cofact®) volgens een doseringsschema op basis van INR en lichaamsgewicht (n=32). De data voor dit cohort werd retrospectief verzameld. In oktober 2006 ging het ziekenhuis over tot vaste dosering van PCC. De gegevens van alle patiënten (n=35) in de zes maanden hier opvolgend werden prospectief verzameld. De vaste dosis bestond uit een initiële dosis van 1040 IU F IX per patiënt voor majeure of klinisch relevante niet-craniale bloedingen, of een initiële dosis van 520 IU F IX voor een urgente invasieve procedure. In het historische cohort was de dosis afhankelijk van het doseringsschema van de fabrikant. In beide cohorten kregen patiënten 10 mg vitamine K samen met PCC-infusie. De gemiddelde leeftijd was 76 (28 tot 93) jaar in de vaste dosis groep en 74 (43 tot 93) jaar in de variabele dosis groep. In de groepen was 46% (vaste dosis) en 56% (variabele dosis) man.

In de studie van Khorsand (2012) werd data van twee cohorten patiënten (twee ziekenhuizen) prospectief verzameld. In de interventiegroep (patiënten uit ziekenhuis 1) kregen patiënten een lage vaste dosis van 1.040 IU FIX in combinatie met 10 mg vitamine K intraveneus. In de controlegroep (patiënten uit ziekenhuis 2) kregen patiënten een variabele dosis op basis van gewicht, baseline INR en target INR in combinatie met 10 mg vitamine K. Indien nodig (naar oordeel van de arts) kon in beide groepen meer PCC worden toegediend. In totaal werden 240 patiënten met majeure of klinisch relevante, niet intracerebrale bloedingen geïncludeerd en gevolgd tijdens ziekenhuisopname (gemiddeld 6 dagen). De mediane ontvangen dosis was 1040 IU FIX in de interventiegroep (n=101), in vergelijking met 1560 IUF IX in de controlegroep (n=139). De gemiddelde leeftijd was 77 (37 tot 95) jaar in de vaste dosis groep en 79 (23 tot 98) jaar in de variabele dosis groep. In de groepen was 50% (vaste dosis) en 51% (variabele dosis) man.

Resultaten

Mortaliteit

De mortaliteit werd in de beide studies van Khorsand gerapporteerd (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012). In de studie van 2011 overleden 6/35 (17%) patiënten na een vaste dosis en 10/32 (31%) na een variabele dosis PCC. In de studie van 2012 waren dit respectievelijk 14/101 (14%) versus met 36/139 (26%) van de patiënten.

In de studie van 2012 wordt beschreven dat een fatale bloeding de oorzaak was voor overlijden bij 2/14 (14%) van de overleden patiënten na vaste dosis PCC in vergelijking met 8/36 (22%) van de overleden patiënten na variabele dosis (RR 0,64, 95%BI 0,16 tot 2,66).

Stoppen van bloeding

In de studies van Khorsand werd een succesvolle klinische uitkomst gerapporteerd als uitkomstmaat. Dit werd gedefinieerd als het stoppen van de bloeding, stoppen van de daling van de hemoglobine, een normaliserende bloeddruk en/of geen verdere noodzaak voor bloedtransfusie. Na invasieve procedures werd een succesvolle klinische uitkomst gedefinieerd als een procedure zonder bloedingscomplicaties. In de studie uit 2011 hadden in de groep die een vaste dosis PCC kreeg, hadden 32/35 (91%) patiënten een succesvolle uitkomst, in vergelijking met 30/32 (94%) patiënten na een variabele dosis PCC (p=1,0). In de studie uit 2012 hadden 97/101 (96%) van de patiënten na een vaste dosis versus 122/139 (88%) van de patiënten na een variabele dosis een succesvolle klinische uitkomst (p < 0.001).

Cardiovasculaire complicaties en VTE

In de studie uit 2011 werd na een vaste dosis PCC één trombo-embolische complicatie gerapporteerd (fataal myocard infarct) in vergelijking met twee complicaties na een variabele dosis PCC (fataal vermoedde longembolie). In de studie uit 2012 werden na een vaste versus variabele dosis PCC respectievelijk één versus nul diep veneuze trombose en één versus één trombo-embolische complicatie gerapporteerd.

Bijwerkingen

Het optreden van TRALI (Transfusie Gerelateerde Acute Longschade) werd in geen van de studies beschreven.

Normalisatie INR

Khorsand (2011) beschrijft het aantal mensen dat de target INR bereikt binnen 20 minuten na de toediening van PCC. De target INR verschilde voor de diverse patiëntengroepen: grote bloedingen INR < 1,5; invasieve procedures inclusief epidurale anesthesie INR < 1,8; voor al de overige patiënten INR< 2,0. In de vaste dosis groep bereikte 21/30 (70%) patiënten de target INR binnen 20 minuten, ten opzichte van 22/27 (81%) in de variabele dosis groep (RR 0,53; 95%BI 0,15 tot 1,84). Khorsand (2012) beschrijft het aantal mensen dat de target INR < 2,0 bereikt binnen 15 minuten na de toediening van PCC. In de vaste dosis groep bereikte 88/101 (91,7%) patiënten de target INR binnen 15 minuten, ten opzichte van 124/139 (94,7%) in de variabele dosis groep (RR 0,82; 95%BI 0,37 tot 1,81).

Bewijskracht

Mortaliteit

De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is verlaagd naar zeer laag, omdat de aantallen patiënten voor het aantonen van een zeldzame gebeurtenis laag zijn (imprecisie). Tevens is het van belang om op te merken dat bij beide studies patiënten met intracerebrale bloedingen niet geïncludeerd zijn. Voor deze patiëntengroep is er daarom geen direct bewijs (indirectheid).

Stoppen van bloeding
De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat stoppen van bloeding is verlaagd naar zeer laag gezien het kleine aantal patiënten (imprecisie) en heterogeniteit (I^2=53%). Tevens is van belang om op te merken dat bij beide studies patiënten met intracerebrale bloedingen niet geïncludeerd zijn. Voor deze patiëntengroep is er daarom geen direct bewijs (indirectheid).

Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE
Er zijn te weinig gegevens beschikbaar met betrekking tot deze uitkomstmaat.

Bijwerkingen
Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot deze uitkomstmaat.

Normalisatie INR
De bewijskracht voor observationele studies begint laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat normalisatie INR is verlaagd naar zeer laag gezien het kleine aantal patiënten (imprecisie). Tevens is van belang om op te merken dat bij beide studies patiënten met intracerebrale bloedingen niet geïncludeerd zijn. Voor deze patiëntengroep is er daarom geen direct bewijs (indirectheid).

Conclusies

Zeer laag GRADE	**Mortaliteit** Het is onzeker wat het effect is van een vaste dosis versus een variabele dosis PCC op mortaliteit bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012)*

Zeer laag GRADE	**Stoppen van bloeding** Het is onzeker wat het effect is van een vaste dosis PCC versus een variabele dosis PCC op het stoppen van een bloeding bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012)*

- GRADE	**Ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE** Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van een ischemische beroerte, cardiovasculaire complicaties en VTE na een vaste dosis PCC versus een variabele dosis PCC bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik.

- GRADE	**Bijwerkingen** Er zijn geen gegevens beschikbaar om een conclusie te trekken over het optreden van bijwerkingen na een vaste dosis PCC versus een variabele dosis PCC bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik.

Zeer laag GRADE	**Normalisatie INR** Het is onzeker wat het effect is van een vaste dosis PCC versus een variabele dosis PCC op de normalisatie van INR bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. *Bronnen: (Khorsand, 2011; Khorsand, 2012)*

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de geïncludeerde studies zijn we onzeker over het effect van PCC versus plasma, hoge dosis versus lage dosis PCC en een vaste versus variabele dosis PCC op de cruciale uitkomsten mortaliteit en stoppen van de bloeding bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik. Uit de literatuuranalyse bleek een mogelijk voordeel van PCC ten opzichte van plasma voor de belangrijke uitkomstmaat normalisatie van INR. De geïncludeerde studies werden sterk beperkt door de kleine aantallen patiënten en/of aantal events. Ook was er sprake van beperkingen in de studieopzet. De bewijskracht voor deze cruciale uitkomstmaten is daarom zeer laag. Hiermee komt de overall bewijskracht uit op zeer laag. Er is voor deze vraag duidelijk nog sprake van een kennislacune.

Er zijn diverse retrospectieve studies uitgevoerd naar de effecten van PCC versus plasma op mortaliteit (Majeed, 2014; Hickey, 2013; Rowe, 2016; Maguire, 2019). De resultaten uit deze studies zijn inconsistent. Zemrak (2019) voerde een retrospectieve studie uit naar een lage dosis versus een hoge dosis PCC. In de lage dosis groep overleden 9,6% van de patiënten, ten opzichte van 21,3% in de hoge dosis groep. Ook rapporteert Zemrak (2019) gegevens over het bereiken van een effectieve klinische respons. In de lage dosis groep hadden 74,7% patiënten een effectieve klinische respons, ten opzichte van 79,5% patiënten in de hoge dosis groep. Al met al kan er geen zekere uitspraak worden gedaan over de optimale dosis van PCC.

Interruptie van VKA kan voldoende zijn voor patiënten die een electieve ingreep moeten ondergaan, of voor asymptomatische patiënten met een verhoogde INR en laag risico op bloedingen. De daling van de INR is afhankelijk van het gebruikte antistollingsmiddel: acenocoumarol heeft een halfwaarde tijd van ongeveer 11 uur, terwijl dit voor fenprocoumon 160 uur bedraagt (Fondevila, 2001; Ageno, 2002). Toediening van vitamine K resulteert in een meetbare daling van de INR vanaf zes uur, met een maximaal effect na 24 uur. Intraveneuze toediening heeft een sneller effect dan oraal. In de meeste gevallen volstaat een dosis van 1 tot 10 mg vitamine K om de INR te normaliseren.

Niet geactiveerde PCC bevat de vier vitamine K afhankelijke procoagulante factoren (II, VII, IX, X), naast proteïne C en proteïne S. PCC heeft een direct effect op de door VKA veroorzaakte stollingsstoornis. In Nederlandse ziekenhuizen worden twee doseringsstrategieën voor PCC gebruikt om VKA te couperen. De eerste is de dosis die wordt geadviseerd door de leverancier, afhankelijk van de initiële INR, lichaamsgewicht en/of de streef INR (variabele dosis regime). De tweede is een vaste dosis, onafhankelijk van het lichaamsgewicht en de INR. Bij het gebruik van PCC is het risico op trombose mogelijk verhoogd; dit is in de praktijk echter zeldzaam (Leissinger, 2008). Tevens bestaat bij zowel plasma als PCC de (theoretische) kans op door bloed overdraagbare infecties. Gegeven de lange halfwaardetijd van met name fenprocoumon, en de korte halfwaardetijd van de relevante stollingsfactoren in PCC, is toediening van vitamine K (soms meerdere dagen) naast PCC geïndiceerd om rebound te voorkomen.

Voor PCC is geen bloedgroepbepaling nodig, het geeft geen risico op volume-overload en het kan worden toegediend in 15 tot 30 minuten.

Gepooled plasma bevat alle stollingsfactoren in de concentraties, zoals die bij gezonde donoren worden gevonden. Daardoor kan plasma worden gebruikt bij het acuut couperen van VKA (Ageno, 2009). Belangrijk nadeel van het geven van plasma is de volumebelasting,

het (zeer kleine) risico op door bloed overdraagbare infecties, de relatief lage concentratie stollingsfactoren en de relatief lange duur van de infusie.

Er zijn geen studies beschikbaar over het beleid bij patiënten die met VKA behandeld worden en een acute ingreep moeten ondergaan. Er zijn geen redenen bekend die een afwijkend beleid voor deze groep zouden ondersteunen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Het doel van de behandeling is om bij patiënten met een bloeding of de noodzaak voor een acute ingreep en die behandeld worden met VKA, de bloedstolling zo snel mogelijk te normaliseren. Het voordeel van deze behandeling is dat de bloeding mogelijk eerder gestopt kan worden of dat een ingreep eerder of met een normaal bloedingsrisico kan worden uitgevoerd. Een mogelijk nadeel is dat als de stolling weer normaal is, er een kans is op een trombose of trombotische complicatie. Dit komt enerzijds omdat de behandeling met de VKA is onderbroken (en deze was gestart om trombose te voorkomen), anderzijds omdat de toediening van stollingsfactoren een extra kans op trombose zou kunnen geven. Het is belangrijk om de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt te bespreken. Handreikingen hiervoor zijn te vinden in de module over communicatie met de patiënt (*link:*https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten). In veel gevallen zal er echter sprake zijn van een acute situatie, waarbij er niet gevraagd kan worden naar de wensen van de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)
Khorsand (2013) voerde een kosteneffectiviteitsanalyse uit naar het gebruik van een lage vaste dosis versus een hoge variabele dosis PCC bij patiënten met bloedingen onder VKA behandeling. Uit de kosteneffectiviteitsanalyse bleek dat er met het gebruik van een lage vaste dosis PCC gemiddeld € 1634,- per patiënt tot € 2100,- per succesvol behandelde patiënt bespaard kon worden. Khorsand (2013) concludeert op basis van deze gegevens dat een lage vaste dosis van 1040 IU IX PCC meer kosteneffectief is dan een hoge variabele dosis PCC, bij patiënten met een bloeding onder VKA-gebruik.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Het toedienen van PCC en vitamine K gebeurt heel regelmatig in het ziekenhuis en vooral ook op de spoedeisende hulp. Er worden daarom geen belemmeringen verwacht.

Aanbeveling
Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Ondanks het feit dat er beperkt bewijs is voor het effect van toediening van PCC op de cruciale uitkomstmaten mortaliteit en stoppen van de bloeding, is het aannemelijk dat de toediening van PCC aan een patiënt met een bloeding of noodzaak tot een acute ingreep onder VKA-behandeling zorgt voor een snelle correctie van de INR (Sarode, 2013). Hiermee zal de invloed van de VKA op de bloeding eerder onderbroken worden of kan een acute ingreep uitgevoerd worden met een normaal bloedingsrisico. Om een reboundeffect te voorkomen nadat PCC is uitgewerkt, is het belangrijk om tevens vitamine K toe te dienen. Indien een patiënt behandeld wordt met fenprocoumon zal het nodig zijn de vitamine K nog een aantal dagen te suppleren als de VKA gestopt moet blijven. Uit de literatuur blijkt geen duidelijke voorkeur voor een vaste versus een variabele dosis op basis van INR en gewicht. Wel kunnen er mogelijk kosten bespaard worden met het gebruik van een lage vaste dosis. Het is belangrijk dat er per ziekenhuis een afspraak wordt gemaakt over de te hanteren dosis PCC.

Aanbevelingen

Bij patiënten met ernstige bloedingen of noodzaak tot acute ingreep onder VKA-behandeling:

- Onderbreek tijdelijk VKA.
- Geef 5 tot 10 mg vitamine K. Bij fenprocoumon dient vitamine K nog een aantal dagen gesuppleerd te worden.
- Geef PCC in een vaste dosis of variabele dosis op basis van INR en gewicht.
- Geef geen plasma om het effect van de VKA te antagoneren.
- Maak ziekenhuisbreed afspraken over het toedienen van een variabele dosis of vaste dosis PCC en handel hiernaar.

Literatuur

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.

Ageno W, Crowther M, Steidl L, et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. Thromb Haemost. 2002;881:48-51. (PubMed).

Ageno W, Garcia D, Aguilar MI, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, part 2: Treatment. Am J Hematol. 2009;849:584-588. (CrossRef) (PubMed).

Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. Neurosurgery. 1999;455:1113-1119.

Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, et al. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarine discontinuation. A prospective, randomized, open study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2001;121:9-16. (CrossRef) (PubMed).

Garcia D, Ageno W, Bussey H, et al. Prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving vitamin K antagonists, Part 1: Prevention. Am J Hematol. 2009;849:579-583. (CrossRef) (PubMed).

Hickey M, Gatien M, Taljaard M, et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. Circulation 2013;128(4):360-4.

Karaca MA, Erbil B, Ozmen MM. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. Am J Emerg Med 2014;32(6):660-4.

Kerebel D, Joly LM, Honnart D, et al. A French multicenter randomised trial comparing two dose-regimens of prothrombin complex concentrates in urgent anticoagulation reversal. Critical care 2013;17.

Khorsand N, Veeger NJ, Muller M, et al. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. Transfus Med 2011;21(2):116-23.

Khorsand N, Veeger NJ, van Hest RM, et al. An observational, prospective, two-cohort comparison of a fixed versus variable dosing strategy of prothrombin complex concentrate to counteract vitamin K antagonists in 240 bleeding emergencies. Haematologica 2012;97(10):1501-6.

Khorsand, N., Giepmans, L., Meijer, K., et al (2013). A low fixed dose of prothrombin complex concentrate is cost effective in emergency reversal of vitamin K antagonists. haematologica, 98(6), e65.

Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. Am J Hematol. 2008;832:137-143.

Maguire, M., Fuh, L., Goldstein, J. N., Marshall, A. L., Levine, M., Howell, M. L., et al. (2019). Thromboembolic Risk of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate versus Fresh Frozen Plasma for Urgent Warfarin Reversal in the Emergency Department. Western Journal of Emergency Medicine, 20(4), 619.

Majeed A, Meijer K, Larrazabal R, et al. Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. Thrombosis & Haemostasis 2014;111(2):233-9.

Rowe, A. S., Mahbubani, P. S., Bucklin, M. H., Clark, C. T., & Hamilton, L. A. (2016). Activated Prothrombin Complex Concentrate versus Plasma for Reversal of Warfarin-Associated Hemorrhage. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 36(11), 1132-1137.

Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. Circulation 2013;128(11):1234-43.

Steiner, T., Poli, S., Griebe, M., Hüsing, J., Hajda, J., Freiberger, A., et al (2016). Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. The Lancet Neurology, 15(6), 566-573.

Zemrak, W., Manuel, F., Smith, K. E., Rolfe, S., Hayes, T., Trowbridge, R. L., et al. (2019). Low-dose compared to manufacturer-recommended dose four-factor prothrombin complex concentrate for acute warfarin reversal. Journal of thrombosis and thrombolysis, 47(2), 263-271.

Bijlagen bij module 1

Evidence table for intervention studies

Research question: Couperen van VKA gerelateerde bloedingen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
PCC versus Plasma							
Sarode, 2013	Type of study: multicentre RCT noninferiority phase IIIb trial Setting: Hospital (36 sites) Country: US, Europe Source of funding: Sponsored by CSL Behringer	Inclusion criteria: >18yrs receiving VKA therapy with INR (>2 within 3hrs before study treatment), acute major bleeding (life threatening or potentially life threatening acute bleeding associated with a fall in haemoglobin >2g/dL and bleeding requiring blood product transfusion Exclusion criteria: Expected survival of <3days or expected surgery in <1day, acute trauma for which reversal of VKA alone would not be expected to control or resolve bleeding event, use of LMWH<24h begore enrolment or expected need <24h after infusion, history of thrombotic event, myocardial infarction, disseminated intravascular coagulation, cerebral vascular accident, TIA, unstable angina pectoris, severe peripheral vascular disease at <3mo of enrolment; history of	4F-PCC based on INR and weight, single intravenous dose with max infusion rate of 3IU/kg/min All patients were to receive vitamin K by slow intravenous infusion (5-10mg) or local clinical practice if different	Plasma infused intravenously with study protocol-recommended rate of 1 U/30 min interval All patients were to receive vitamin K by slow intravenous infusion (5-10mg) or local clinical practice if different	Length of follow-up: 45 days after treatment Loss-to-follow-up: Intervention: 9 (reasons not described) Control: 4 (reasons not described) Incomplete outcome data: Intervention: 10 (death/serious adverse event), 3 (withdrawal of consent) Exluded from PP analysis: 3 not treated, 4 missing efficacy variables, 4 did not have major bleeding, 2 INR<2,	Outcome measures and effect size**: I versus C **Hemostatic efficacy** Assessed over 24h period from start of infusion), achieved in n (%): I: 71 (72.4%) (95%CI: 63.6-81.3) C: 68 (65.4%) (95%CI: 656.2-74.5) Difference (4F-PCC): 7.1 (-5.8 to 19.9) **AE***** *SAE* (any serious adverse event): 32 (31.1) versus 26 (23.9) *Related SAE* (as defined as events whose relationship to study treatment was related in the opinion of the investigator) 2 (1.9%) versus 4 (3.7%)	Hemostatic effectivity scale was developed. Effective hemostatis: rating of excellent or good over a 24h period from start of infusion; non-effective was defined as a rating of poor/non (data provided were: haemoglobin, hematocrit, additional hemostatic treatments, AE data, clinical outcome over 24h period). *4 patients in I and 2 in C group did not receive vitamin K, 8 in I and 3 in C received vitamin K by a non-intravenous route **outcomes of per protocol analysis are reported in this table. In the full study, outcomes

		antiphospholipid antibody syndrome, sepsis; administration of plasma, plasma fractions, or platelets<wk before study; large blood vessel rupture; pre-existing progressive fatal disease with life exp.<2mnhts; known inhibitors to factors II, VII, IX, X or hereditary protein C or S deficiency, heparin induced type II thrombocytopenia; treatment investigational medicine <30day before study; hypersensitivity to study medication; patients with intracranial hemmorhage: -GCS<7 -intracerebral hematoma volume>30cm - for subdural hematomas: max thickness >10mm, mindline shift>5mm - for subarachnoid hemorrhage: any evidence of hydrocephalus - infratentorial intracranial hemorrhage location - epidural hematomas - intraventricular extension of hemorrhage - midified ranking scale score>3 before intracranial hemm. <u>N total at baseline</u>: 216 Intervention: 103 Control:109			1 received plasma instead of PCC. Control: 5 (death/serious adverse event), 6 (withdrawal of consent), 1 protocol violation Excluded from PP analysis:1 not treated, 4 no acure bleeding, 1 INR<2, 3 missing efficacy variables, 3 received <70% of treatment.	*Thromboembolic AE* 8 (7.8) versus 7 (6.4) *Related thromboembolic AE†* 4 (3.9) 3 (2.8) *Fluid overload or similar cardiac event* 5 (4.9) 14 (12.8) *Related fluid overload or similar cardiac event†* 0 7 (6.4) *Any fluid overload of similar cardiac events* 5 (4.9%) (of which none were considered treatment related) versus 14 (12.8%) (of which 7 were considered treatment related) **Mortality** *By day 30* 6 (5.8%) versus 5 (4.6%) of which 1 (sudden death after discharge, 7 days after 4F-PCC) considered to be treatment related *By day 45* 10 (9.7%) versus 5 (4.6%) (1 possibly related) (causes are in supplemental material)	of ITT population are also reported. ***safety outcomes were assessed with ITT-S population (all patients who had received any portion of study product).

		Important prognostic factors[2]: *age ± SD:* *I: 69.8 ±13.93* *C:69.8±12.78* *Sex:* *I: 49% F* *C: 51% F* *Type of bleeding (%) I versus C* *Gastrointestinal: 64.3 versus 61.5* *Visible:* *16.3 versus 20.2* *Intracranial:* *12.2 versus 11.5* *Other:* *1 versus 3.8* Groups comparable at baseline? yes					
Karaca, 2014	Type of study: Prospective cohort Setting: hospital Country: turkey Source of funding:	Inclusion criteria: Consecutive patients with uppergastrointestinal bleeding on warfarin (INR>2.1) Exclusion criteria: <18yrs, chronic liver disease, any history of acute thromboembolic disease, disseminated intravascular coagulation, sepsis, pregnancy, cancer, hemorrhagic diathesis due to causes other than warfarin usage were excluded from the study.	PCC 25-50 IU/kg of bodyweight (cofact®). Diluted vials 10ml=250IU were administered IV at rate of 2ml/min Cofact individualized dosage regimen calculation guide (Sanquin) was used for	Describe control FFP dosage 10-15ml/kg (FIX levels in FFP=0.91-0.89IU/ml). All patients received 10mg vitamin K IV during administration of FFP.	Length of follow-up: During hospitalization Loss-to-follow-up: - Incomplete outcome data: -	I versus C **Stopped bleeding** When INR decreased to 2.1 or lower, upper endoscopy was performed 20 (100%) versus 13 (65%) P=0.008 **Length of stay in ED** (d) 1.62 (0.5-3) versus 3.46 (2-13) p=0.000	In the present study the aim was to decrease the target to 1.5. FFP transfusion after PCC was necessary for 3 patients in PCC group. On average upper endoscopy was performed 8h after admission in PCC group and 12h in de FFP group.

		N total at baseline:40 Intervention:20 Control:20 Important prognostic factors[2]: *age ± SD:* *I: 68.3 (48-86)* *C:66.5 (40-88)* *Sex:* *I: 60% M* *C:50 % M* Groups comparable at baseline?	determining dosage. All patients received 10mg vitamin K IV during administration of PCC.			**Length of hospital stay** (days) 5.6 (2-14) versus 7.36 (2-40) p=0.583 **Mortality** 1 (5%) versus 1 (5%).	
Fixed versus variable dose PCC							
Khorsand, 2011	Type of study: Retrospective cohort (before-after design) Setting: hospital Country: Netherlands Source of funding:	Inclusion criteria: Patients requiring reversal of VKA for major or clinically relevant non-cranial bleeding or for an emergency invasive procedure. Exclusion criteria: N total at baseline: 67 Intervention: 35 Control: 32 Important prognostic factors: *age median (range):* *I: 76 (28-93)* *C: 74 (43-93)* *P=0.85* *Sex:* *I: 16 (46 %) M* *C:18 (56 %) M*	Intervention (I): Fixed dose PCC of 1040 IU F IX per patient for major or clinically relevant non-cranial bleeding or 520 IU F IX prior to emergency invasive procedure. All patients received 10 mg vitamin K IV along with PCC infusion. After initial fixed dose of infusion, attending physician judged	Control (C) Variable dose PCC according to algorithm based on initial and target INR and bodyweight. All patients received 10 mg vitamin K IV along with PCC infusion.	Length of follow-up: Duration of hospitalization. Loss-to-follow-up: none Incomplete outcome data: none	I versus C **PCC dose received** (median) 1040 IU F IX (range 260-1820) versus 1560 (260-5200) p<0.0001 **Successful clinical outcome** (visual bleeding stopped, haemoglobin decrease stopped, blood pressure normalised and/or there was no need for further transfusion; for invasive procedures: invasive procedure without bleeding complications): 32/35 (91%) versus 30/32 (94%) P=1.0	Definition major or clinically relevant bleeding used: obvious bleed accompanied by a systolic blood pressure (<90 mm hg or haemoglobin <65g/l (4mmol/l) or haemoglobin decrease of >20g/l (1.24mmol/l) in 24h, or transfusion requirements >2 units of red blood cells, or retro-peritoneal bleeding, or intra-ocular bleeding, or any bleeding that requires an invasive procedure to stop the bleeding.

		P=0.47 *VKA:* Phenprocoumon, n(%): 30 (86%) versus 25 (78%) Acenocoumarol: 5 (14%) versus 6 (19%) Warfarin 0 versus 1 (3%). P=0.53 Concomitant antiplatelet agents n(%): 3 (8.6%) versus 6 (18.8%). P=0.29 Indication PCC: Bleeding: 18 (51%) versus 19 (59%) Procedure: 17 (49%) versus 13 (41%) p=0.62 Baseline INR median (range) : 4.7 (2.0->9.0) versus 4.7 (1.8 - >9.0) p=0.54 Groups comparable at baseline? yes	each patient, and to discretion administered more PCC at any moment if needed.			**Complications during hospitalization** (mortality, bleeding complications, DVT, PE, MI, ischemic cerebrovascular accidents) Tromboembolic complication: 1 (fatal MI) versus 2 (fatal suspected PE) Other complications are not clearly reported on (did not occur?) Mortality during hospitalization: 6/25 (17%) versus 10/32 (31%), p=0.25 Direct relation between mortality and the applied PCC dosing regimen was judged unlikely.	
Khorsand, 2012	Type of study: Prospective, observational two-cohort study (non-inferiority). Setting: 2 hospitals	<u>Inclusion criteria</u>: Reversal VKA needed for major or clinically relevant, non-intracranial bleeding. <u>Exclusion criteria</u>: intracranial bleeding, urgent invasive	Intervention: Low fixed dose of 1.040 IU F IX (hospital 1) All patients received 10 mg	Control: Variable dosing scheme based on patient body weight, baseline INR, target INR	<u>Length of follow-up</u>: During hospitalization (mean 6 days) <u>Loss-to-follow-up</u>: -	**PCC dose received** (median) I: 1.040 (260-1560) non adherence in 32 (32%) patients: 29 patients had lower dose (median 520), 3 patients	No significant differences were seen between dosage infused to patients with a positive clinical outcome versus patients with a negative

	Country: The Netherlands Source of funding: funding and sponsorship partly provided by Sanquin (BV). Sanquin had no involvement in collection, analysis and interpretation of the data, writing of report or decision to submit the paper.	procedure, patients not using VKA. N total at baseline:240 Intervention: 139 Control:101 Important prognostic factors: *age median (range):* *I: 79 (23-98)* *C: 77 (37-95)* *P=0.18* *Sex:* *I: 71(51%) M* *C:50 (50 %) M* *P=0.90* *VKA:* Phenprocoumon, n(%): 117 (84%) versus 89 (88%) P=0.46 Concomitant other antithrombotic agents n (%): 34 (24%) versus 22 (22%) P=0.65 Indication PCC: GI bleed: 79 (57%) versus 58 (57%) Muscle bleed: 17 (12%) versus 9 (9%) Intraperitioneal or abdominal: 8 (6%) versus 10 (10%) Hemoptysis: 5 (4%) versus 4 (4%).	vitamin K IV along with PCC infusion. After initial fixed dose of infusion, attending physician judged each patient, and to discretion administered more PCC at any moment if needed.	All patients received 10 mg vitamin K IV along with PCC infusion. After initial dose of infusion, attending physician judged each patient, and to discretion administered more PCC at any moment if needed.	Incomplete outcome data: -	higher dose (1: 1.300; 2:1560). C: 1560 (range 520-3120) P<0.001 **Time to infusion** Time from hospital admission to infusion for whom PCC was ordered in emergency department (60%): 160 min (90%central range 60-320) versus, 130 (90%central range 22-233) p=0.015 **Successful clinical outcome** (visual bleeding stopped, haemoglobin decrease stopped, blood pressure normalised and/or there was no need for further transfusion; for invasive procedures: invasive procedure without bleeding complications): 97/101 (96%) versus 122/139 (88%) RD: 5.8, p<0.001* **Complications during hospitalization** (mortality, bleeding complications, DVT, PE, MI, ischemic	clinical outcome within each cohort. “Target INR is reached in fewer patients treated with fixed PCC dose (92%) compared to the variable dose regimen (95%) indicating that non-inferiority was not established. In terms of successful clinical outcome (96% in fixed dose versus 88% in variable dose). “ Suggestion that the critical factor for successful clinical outcome is time to infusion rather than baseline INR. However first observation of this phenomenon, and should be confirmed.

		Other: 30 (22%) versus 20 (20%). P=0.73 Baseline INR median (range) : 5.9 (1.8->7.6) versus 5.1 (1.54 - >7.6) p=0.54 Groups comparable at baseline? yes				cerebrovascular accidents) DVT: 1 versus 0 Thromboembolic complication: 1 versus 1 Mortality: 14/101 (14%)versus 36/139 (26%) Ongoing bleeding event (fatal): 2/14 (14%) versus 8/36 (22%) p=0.70.	
High versus low dose of 4-factor PCC							
Kerebel, 2013	Type of study: RCT Setting: 22 centres Country: France Source of funding: authors received honorarium from octopharma, study supported by octopharma	Inclusion criteria: Patients with objectively diagnosed VKA-associated intracranial haemorrhage (CT or MR) between nov 2008 and april 2011, >18ys, Exclusion criteria: GCS 3-5, generalized seizure, acute sepsis, crush injury or disseminated intravascular coagulation, high risk of thrombosis, concomitant disability, patients having received Vitamin K prior to admission to investigational centre, allergy to vitamin K or PCC, allergy to heparin, pregnancy, breast feeding. N total at baseline: 59 Intervention: 29 Control:30	Intervention 25 IU/kg 4-factor PCC (Octaplex™) All patients were treated with IV infusion of 5mg vitamin K. A PCC rescue dose was administered if the targeted INR (<1.5) was not reached, 10min after the end of infusion.	Control: 40 IU/kg 4-factor PCC (Octaplex™) All patients were treated with IV infusion of 5mg vitamin K. A PCC rescue dose was administered if the targeted INR (<1.5) was not reached, 10min after the end of infusion.	Length of follow-up: 30 days Loss-to-follow-up: - Incomplete outcome data: Premature withdrawal occurred in 14 patients I: 6 C: 8 Reasons: death (n=8), patient transfer (n=3), lost to follow-up (n=2), discharge from hospital (n=1).	**I versus C** **Mean administered dose:** 1837±433 IU versus 3017±448 IU **mRS 30days after infusion** (degree of disability or dependence in daily activities 0 (no symptoms) to 6 (dead): 3.0 ± 2.0 versus 3.4 ± 2.0 (p=0.342) **Mean hematoma volume** 19 evaluated pat: 33.2±33.9 versus 28.7±31.4, p=0.713 **Adverse Events first 30 days**	No rescue dose was administered

		Important prognostic factors: *age ± SD:* I:77.7±9.4 C:75.2±11.1 P=0.265 *Sex:* I: 19 (65.5%) M C:23 (76.7%) M P=0.344 *Weigh (kg)* I: 76.9±17.6 C: 76.7±13.5 p=0.779 *Type of intracranial bleeding* *Intacerebral: 18 (64.3%) versus 18 (62.1%)* *Acute subdural: 10 (35.7%) versus 11 (37.9%)* *Hematoma volume:* *23.8±18.5 versus 16.5±18.9* Groups comparable at baseline? yes				Thromboembolic events, changes in vital signs, ECG, laboratory parameters, death, thromboembolic complications, intracranial hematoma recurrence, allergic reaction Mortality: 4 (13.8%) versus 6 (20.0%) p=0.731 Cause of death: hematoma evolution (n=3), cerebral haemorrhage(n=3), increased intracranial pressure (n=1), brain stem ischemia (n=1), pneumonia (n=1), hyperthermia (n=1). At least 1 AE: 24 (82.8%) versus 25 (83.3%) p=1.0 At least 1 SAE: 11 (37.9%) versus 12 (40.0%) p=0.871 At least 1 trombotic event: 2 (6.9%) versus 2 (6.7%) p=1.00	

Evidence table for intervention studies

Research question: Couperen van VKA gerelateerde bloedingen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Steiner, 2016	Type of study: Investigator-initiated, multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial Setting and country: In certified stroke centres in Germany Funding and conflicts of interest: Study was funded by Octapharma. Several authors received grants from industry (details in article)	Inclusion criteria: Patients aged at least 18 years who had ICH (ie, intracerebral or subdural) diagnosed by cerebral CT scanning within 12 h of the onset of symptoms or after they were last seen well, who were receiving VKA treatment, and whose INR at admission was at least 2·0 were eligible for inclusion. Exclusion criteria: Exclusion criteria were traumatic or secondary ICH (eg, due to vascular malformations, transformation of cerebral infarction, cerebral venous thrombosis, tumour, haemophilia, or	Describe intervention (treatment/procedure/test): 30 IU/kg of intravenous four-factor PCC (Octaplex, Octapharma, Lachen, Switzerland). All patients also received 10 mg of intravenous vitamin K. Patients with an INR greater than 1·2 at 3 h after the start of treatment received PCC as a rescue treatment.	Describe control (treatment/procedure/test): 20 mL/kg of intravenous FFP (after blood group typing or by using AB group plasma supplied by local transfusion units). All patients also received 10 mg of intravenous vitamin K. Patients with an INR greater than 1·2 at 3 h after the start of treatment received PCC as a rescue treatment.	Length of follow-up: Up to 90 days Loss-to-follow-up: Intervention: N= 1 1 erroneous assumption that an eligibility criterion was violated Control: N = 3 2 included before screening completed, 1 FFP could not be thawed in time. Incomplete outcome data: Intervention: None described Reasons n.a.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Mortality at day 90 (%) I: 5 (19) C: 8 (35) HR: no proportional hazard assumed P-value: 0.14 Myocardial infarction (n) I: 0 C: 0 OR: n.a. P-value: n.a. Ischaemic stroke (n) I: 2 C: 2* OR: n.a. P-value: n.a.	The trial was terminated on Feb 6, 2015, after the inclusion of 50 patients after the second safety analysis on the request of the competent legal authority because of weak evidence of more pronounced haematoma expansion in the FFP than in the PCC group (fi gure 2). The DSMB had favoured continuation of the trial. Of 23 patients in FFP group, 19 patients also received additional PCC.

		other coagulo pathies), Glasgow Coma Score of 5 or lower, concurrent acute ischaemic events, congestive heart failure (to prevent cardiac decompen sation by fluid overload in the FFP group), thrombotic events within the past 30 days, liver failure (Child-Pugh score C), and moderate-to-severe pre morbid disability (ie, Modified Rankin Scale (mRS) score >2). <u>N total at baseline</u>: Intervention: 28 Control: 26 <u>Important prognostic factors[2]</u>: Age (years±SD): I: 74.7±8.7 C: 76.6±7.6 Sex (%, M) I: 59% C: 65% INR (±SD) I: 2.83±0.68			Control: None described Reasons n.a.	Pulmonary embolism (n) I: 4 C: 0 OR: n.a. P-value: n.a. Deep vein thrombosis (n) I: 1 C: 0 OR: n.a. P-value: n.a. SAE (%)* I: 10 () C: 16 () OR (95%CI): 0.65 (0.16-2.49) P-value: 0.55 *6 events were judged to be FFP-related and 2 events PCC-related.	

		C: 3.26±1.22 Groups comparable at baseline? Not fully, some differences between treatment groups (haematoma volume, location).					

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: Couperen van VKA gerelateerde bloedingen

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation[1]**	**Bias due to inadequate concealment of allocation?[2]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?[5]** (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?[6]** (unlikely/likely/unclear)
Sarode, 2013	Centrally managed biased-coin minimization method, which controlled for balance in number of patients among treatment arms overall and per site, as well as among bleeding type.	unlikely	Unlikely	Unclear (providers were not blinded because of the inherent characteristics of the study drugs)	Unlikely (haemostatic efficacy was assessed by a blinded, independent endpoint adjudication board)	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Kerebel, 2013	Stratified according to type of cerebral haemorrhage (intracerebral or subdural): randomly	Unclear (not described)	Unlikely	Unclear (not blinded)	Unclear (not blinded)	Unlikely	Unlikely	Unclear

	permuted block scheme was used.							

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question: Couperen van VKA gerelateerde bloedingen

Study reference (first author, year of publication)	**Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?**[1] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?**[4] (unlikely/likely/unclear)
Khorsand, 2011	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Khorsand 2012	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Karaca, 2014	Unclear (unclear how choice of treatment was determined)	Unlikely	Unclear (description of outcomes somewhat unclear)	Unlikely

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: Couperen van VKA gerelateerde bloedingen

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation**[1]	**Bias due to inadequate concealment of allocation?**[2] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?**[4] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to loss to follow-up?**[5] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?**[6] (unlikely/likely/unclear)
Steiner, 2016	Patients were randomly assigned (1:1) to treatment groups, using a computer generated randomisation list. Every site was provided with closed, non-	Unlikely	Unclear Masking of treatment was not possible, however patients did not have to report on outcome measures themselves.	Unclear Masking of treatment was not possible, however caregivers did not have to report on outcome measures themselves.	Unclear The trial was observer masked for all laboratory data, including the primary endpoint, and	Unlikely Outcome measures stated at clinicaltrials.gov were reported.	Unlikely	Likely Data of the four excluded patients was not included in analysis, but sensitivity analysis did not show an effect on the

	transparent envelopes.				for neuroradiological and clinical outcome assessments.			primary endpoint. Furthermore, reasons for exclusion of the patients were not likely to have an influence on the outcome. Since a large part of the patients in FFP group also received PCC, bias is likely.

1. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear

2. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysi

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Levy, 2018	Sluit niet aan bij de PICO, andere patiënten
Zemrak, 2017	Geen vergelijkende studie
Carothers, 2018	Sluit niet aan bij de PICO, andere vergelijking
Milling, 2016	Baseert zich op studie van Sarode (2014), is meegenomen in vorige versie van de richtlijn.
Milling, 2016	Baseert zich op studie van Sarode (2014), is meegenomen in vorige versie van de richtlijn.
Altorjay, 2015	Geen vergelijkende studie
Pan, 2019	Systematische review, includeerde studies naar 3-PCC. Studies over 4-PCC zijn afzonderlijk beoordeeld.
Tornkvist, 2018	Systematische review, includeerde studies naar 3-PCC. Studies over 4-PCC zijn afzonderlijk beoordeeld.
Brekelmans, 2017	Systematische review, relevante studies zijn meegenomen in de vorige versie van de richtlijn.
Chai-Adisaksopha, 2016	Systematische review, includeerde studies naar 3-PCC. Studies over 4-PCC zijn afzonderlijk beoordeeld.
Abdoellakhan, 2018	Betreft een studieprotocol
Kurumatsu, 2015	Sluit niet aan bij de PICO, andere patiënten
Rowe, 2016	Retrospectieve studie
Maguire, 2019	Retrospectieve studie
Zemrak, 2019	Retrospectieve studie

Zoekverantwoording

Richtlijn 2015

Uitgangsvraag: Wat zijn de effecten van plasma versus 4 factorenconcentraat fixed dose (2000 eenheden) versus 4 factorenconcentraat gewichtsafhankelijk, bij patiënten met een indicatie tot couperen van VKA vanwege een bloeding, op het stoppen van de bloeding, mortaliteit, cardiovascular disease (stroke), optreden van trombose/embolie en bijwerkingen (Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI))?	
Database(s): Medline, Embase, Cochrane	Datum: 23-04-2014
Periode: 2010-heden	Talen: E N

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Engels, Nederlands 2010-apr. 2014	1 "Venous thromboembolism".ti,ab,kw. (11252) 2 ("venous thrombo-embolism" or VTE).ti,ab,kw. (5137) 3 "deep vein thrombosis".ti,ab,kw. or exp Venous Thrombosis/ (48145) 4 DVT.ti,ab,kw. (6512) 5 ("thrombo-embolic" or thromboembolic).ti,ab,kw. (19672) 6 exp VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or exp THROMBOEMBOLISM/ (43039) 7 (thromboembolism or thromboembolism*).ti,ab,kw. (24474) 8 "pulmonary embolism".ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (39013) 9 ("blood clot*" or "blood coagulation").ti,ab,kw. or exp Blood Coagulation/ (60424) 10 thrombus.ti,ab,kw. or exp THROMBUS/ (151557) 11 exp THROMBOSIS/ or thrombosis.ti,ab,kw. (179686) 12 "post-thrombotic".ti,ab,kw. (937) 13 ("postthrombotic syndrome*" or "post-thrombotic syndrom*").ti,ab,kw. (1066) 14 Thrombophlebitis/ (20835) 15 or/1-14 (273411) 21 "Vitamin K"/ai or "Vitamin K"/tu or VKA.ti,ab. or "vitamin K".ti,ab. (10257) 22 exp coumarins/ (39975) 23 (Coumarin* or 4-hydroxycoumarin* or warfarin*).ti,ab. (24473) 24 21 or 22 or 23 (57389) 25 20 and 24 (3) 26 15 and 24 (13292) 27 prothrombin*.ti,ab. (21082) 28 Prothrombin/ (8996) 29 blood coagulation factors/ or platelet factor 4/ or prothrombin/ or exp Plasma/ (37352)	260

	30 ("revers*" or "fresh frozen plasma" or "prothrombin complex concentrate*" or PCC or "Four-factor" or "factor-four" or 4-factor or factor-4 or PCC or FFP* or 4F-PCC).ti,ab. (525015) 31 (plasma adj10 (antagonist* or "vitamine K" or VKA)).ti,ab. (2579) 32 27 or 28 or 29 or 30 or 31 (572813) 33 26 and 32 (2090) 34 limit 33 to (yr="2010 -Current" and (dutch or english)) (388) 35 (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/)) (205617) 36 34 and 35 (16) 37 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1352161) 38 34 and 37 (96) 39 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (1965739) 40 34 and 39 (76) 41 36 or 38 or 40 (154) 42 38 or 40 (146) 43 42 not 36 (138)	
Embase (Elsevier)	'venous thromboembolism':ab,ti OR (venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thrombo-embolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR thrombus:ab,ti OR thrombosis:ab,ti OR 'post-thrombotic':ab,ti OR postthrombotic:ab,ti OR 'post thrombotic':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj AND ('coumarin derivative'/exp/mj OR 'antivitamin k'/exp/mj OR coumarin*:ab,ti OR '4 hydroxycoumarin':ab,ti OR '4 hydroxycoumarins':ab,ti OR warfarin*:ab,ti OR 'vitamine k':ab,ti OR vka:ab,ti) AND ('prothrombin'/exp/mj OR 'blood clotting factor'/mj OR 'thrombocyte factor 4'/exp/mj OR 'plasma'/exp/mj OR prothrombin*:ab,ti OR reversal:ab,ti OR reverse:ab,ti OR reversing:ab,ti OR 'fresh frozen plasma':ab,ti OR 'prothrombin complex concentrate':ab,ti OR 'four-factor':ab,ti OR 'factor-four':ab,ti OR '4 factor':ab,ti OR 'factor 4':ab,ti OR pcc:ab,ti OR ffp*:ab,ti OR '4f pcc':ab,ti OR (plasma NEAR/10 (antagonist* OR 'vitamine k' OR vka)):ab,ti) AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim AND (2010-2014)/py ('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) (10) ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'ble 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) OR 'clinical study'/exp) NOT **'conference abstract'**:it (131)	
Cochrane Library (Wiley)	#1 (venous near/1 'thrombo embolism'):ab,ti or vte:ab,ti or 'deep vein thrombosis':ab,ti or dvt:ab,ti or 'thrombo-embolic':ab,ti or thromboembolic:ab,ti or thromboembolism:ab,ti or thromboembolism*:ab,ti or 'pulmonary embolism':ab,ti or 'blood clot':ab,ti or 'blood coagulation':ab,ti or thrombus:ab,ti or thrombosis:ab,ti or 'post-thrombotic':ab,ti or postthrombotic:ab,ti or 'post thrombotic':ab,ti #2 coumarin*:ab,ti or '4 hydroxycoumarin':ab,ti or '4 hydroxycoumarins':ab,ti or warfarin*:ab,ti or 'vitamine k':ab,ti or vka:ab,ti #3 reversal:ab,ti or reverse:ab,ti or reversing:ab,ti or 'fresh frozen plasma':ab,ti or 'prothrombin complex concentrate':ab,ti or 'four-factor':ab,ti or 'factor-four':ab,ti or '4 factor':ab,ti or 'factor 4':ab,ti or pcc:ab,ti or ffp*:ab,ti or '4f pcc':ab,ti or (plasma near/10 (antagonist* or 'vitamine k' or vka)):ab,ti #4 #1 and #2 and #3 Publication Date from 2010 to 2014	

Richtlijn 2020 (update)

Uitgangsvraag: Wat zijn de effecten van plasma versus 4 factorenconcentraat fixed dose (2000 eenheden) versus 4 factorenconcentraat gewichtsafhankelijk, bij patiënten met een indicatie tot couperen van VKA vanwege een bloeding, op het stoppen van de bloeding, mortaliteit, cardiovascular disease (stroke), optreden van trombose/embolie en bijwerkingen (Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI))?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 25-09-2019
Periode: > 2014	Talen: Engels

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) **2014 – september 2019**	1 "Venous thromboembolism".ti,ab,kw. (19553) 2 ("venous thrombo-embolism" or VTE).ti,ab,kw. (10153) 3 "deep vein thrombosis".ti,ab,kw. or exp Venous Thrombosis/ (60639) 4 DVT.ti,ab,kw. (9751) 5 ("thrombo-embolic" or thromboembolic).ti,ab,kw. (27921) 6 exp VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or exp THROMBOEMBOLISM/ (54248) 7 (thromboembolism or thromboembolism*).ti,ab,kw. (36487) 8 "pulmonary embolism".ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (50657) 9 ("blood clot*" or "blood coagulation").ti,ab,kw. or exp Blood Coagulation/ (71941) 10 thrombus.ti,ab,kw. or exp THROMBUS/ (146069) 11 exp THROMBOSIS/ or thrombosis.ti,ab,kw. (193643) 12 "post-thrombotic".ti,ab,kw. (1475) 13 ("postthrombotic syndrome*" or "post-thrombotic syndrom*").ti,ab,kw. (1718) 14 Thrombophlebitis/ (21466) 15 or/1-14 (348711) 16 "Vitamin K"/ai or "Vitamin K"/tu or VKA.ti,ab. or "vitamin K".ti,ab. (15822) 17 exp coumarins/ (49964) 18 (Coumarin* or 4-hydroxycoumarin* or warfarin*).ti,ab. (35201) 19 16 or 17 or 18 (76741) 20 15 and 19 (18799) 21 prothrombin*.ti,ab. (26368) 22 Prothrombin/ (10597) 23 blood coagulation factors/ or platelet factor 4/ or prothrombin/ or exp Plasma/ (50012) 24 ("revers*" or "fresh frozen plasma" or "prothrombin complex concentrate*" or PCC or "Four-factor" or "factor-four" or 4-factor or factor-4 or PCC or FFP* or 4F-PCC).ti,ab. (692522) 25 (plasma adj10 (antagonist* or "vitamine K" or VKA)).ti,ab. (2844) 26 21 or 22 or 23 or 24 or 25 (755114) 27 20 and 26 (2813) 28 limit 27 to (english language and yr="2014 -Current") (675) 29 (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	**350**

	((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (411876) 30 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1897563) 31 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3265886) 32 28 and 29 (36) 33 (28 and 30) not 32 (154) 34 (28 and 31) not 32 not 33 (135) 35 32 or 33 or 34 (325) = 325	
Embase (Elsevier)	('venous thromboembolism':ab,ti OR ((venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti) OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thrombo-embolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR thrombus:ab,ti OR thrombosis:ab,ti OR 'post-thrombotic':ab,ti OR postthrombotic:ab,ti OR 'post thrombotic':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj) AND ('coumarin derivative'/exp/mj OR 'antivitamin k'/exp/mj OR coumarin*:ab,ti OR '4 hydroxycoumarin':ab,ti OR '4 hydroxycoumarins':ab,ti OR warfarin*:ab,ti OR 'vitamine k':ab,ti OR vka:ab,ti) AND ('prothrombin'/exp/mj OR 'blood clotting factor'/mj OR 'thrombocyte factor 4'/exp/mj OR 'plasma'/exp/mj OR prothrombin*:ab,ti OR reversal:ab,ti OR reverse:ab,ti OR reversing:ab,ti OR 'fresh frozen plasma':ab,ti OR 'prothrombin complex concentrate':ab,ti OR 'four-factor':ab,ti OR 'factor-four':ab,ti OR '4 factor':ab,ti OR 'factor 4':ab,ti OR pcc:ab,ti OR ffp*:ab,ti OR '4f pcc':ab,ti OR ((plasma NEAR/10 (antagonist* OR 'vitamine k' OR vka)):ab,ti)) AND (2014-2019)/py AND (english)/lim NOT 'conference abstract'/it *Gebruikte filters:* *<u>Systematische reviews:</u>* ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo: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) = 18 *<u>RCT's:</u>* ('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 = 73 *<u>Observationeel onderzoek:</u>* 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study	

	OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 91 = 182	

Module 2 Beleid bloedingen of ingreep bij TARs

Vervangt:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/strategie_bloeding_ingreep_bij_antistolling/bloeding_of_ingreep_bij_tars.html

Uitgangsvraag

Wat is de beste strategie voor couperen in geval van een ernstige (intracerebrale, gastro-intestinale of traumatische) bloeding of een ingreep bij patiënten die trombocytenaggregatieremmers (TARs) gebruiken?

Inleiding

Trombocytenaggregatieremmers (TARs) vormen een groep medicijnen die op verschillende manieren de aggregatie van trombocyten tegengaat. Meestal gebeurt dit op een irreversibele manier. Het gebruik van TARs gaat gepaard met een verhoogd bloedingsrisico. Resultaten over in welke mate gebruik van TARs de uitkomst van een ernstige bloeding beïnvloedt, zijn niet eenduidig. Potentiële behandelopties bij een ernstige bloeding onder TAR-gebruik zijn lokale hemostase maatregelen, trombocytentransfusie en behandeling met medicijnen die de functie van trombocyten beïnvloeden. Bij ernstige bloedingen gaat dit gepaard met het stoppen van TAR.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

> Wat is de effectiviteit van een trombocytentransfusie of andere farmacologische strategie in aanvulling op de gebruikelijke zorg, in vergelijking met gebruikelijke zorg alleen, op mortaliteit en functionele uitkomsten bij mensen met een (intracerebrale, gastro-intestinale of traumatische) bloeding onder trombocytenaggregatieremmers (TAR) gebruik?

P: patiënten met een bloeding onder gebruik van TARs;
I: trombocytentransfusie of andere farmacologische strategie in aanvulling op gebruikelijke zorg;
C: gebruikelijke zorg;
O: overlijden, functionele beperkingen, trombo-embolische bijwerkingen, overige bijwerkingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overlijden en trombo-embolische bijwerkingen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en functionele beperkingen en bijwerkingen voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 2 oktober 2019 met relevante zoektermen gezocht naar strategieën voor couperen in geval van een bloeding bij patiënten die TARs gebruiken. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 358 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews, RCT's en

ander prospectief vergelijkend onderzoek gepubliceerd na 1946. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), waaronder 5 retrospectieve studies. Van deze 5 studies zijn de volledige teksten bekeken, maar vanwege ernstige tekortkomingen in de studieopzet zijn deze alsnog geëxcludeerd. Er is 1 studie definitief geselecteerd.

Resultaten
1 onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur
1. Trombocytentransfusie
Beschrijving studies
Baharoglu (2016) voerde een open-label, multicenter RCT (fase 3) uit naar het effect van trombocytentransfusie versus standaardzorg (niet gedefinieerd) bij volwassenen met een hersenbloeding onder TAR-gebruik (clopidogrel, dipyridamol, aspirine of carbasalaatcalcium). 190 patiënten met een spontane intracerebrale bloeding uit centra in Nederland, Verenigd Koninkrijk en Frankrijk werden binnen 6 uur na ontstaan van symptomen gerandomiseerd voor een trombocytentransfusie bovenop standaardzorg (n= 97) of alleen standaardzorg (n=93). Aan patiënten die een COX remmer gebruikten werd 5 donor eenheden trombocyten concentraat toegediend. Aan patienten die een ADP receptor remmer, met of zonder een andere plaatjesremmer, werden 10 donor eenheden tromboycten concentraat toegediend. In tabel 2.1 wordt een aantal belangrijke kenmerken van de studiepopulatie weergegeven. De primaire uitkomstmaat was de score op de Modified Rankin Scale (mRS) na 3 maanden. Dit is een schaal waarmee functionele beperkingen worden gescoord, die loopt van 0 (geen beperkingen) tot 6 (dood).

Tabel 2.1 Baseline karakteristieken van studiepopulatie uit Baharoglu (2016)

	Transfusiegroep	Controlegroep
Leeftijd (jaar)	74,2 (range: 49 tot 94)	73,5 (range: 40 tot 92)
Geslacht (man, %)	55 (57)	57 (61)
Type TAR (%) COX inhibitor COX inhibitor en dypiridamole Overige TARs	 71 (73) 18 (19) 8 (8)	 78 (84) 13 (14) 2 (2)
ICH-volume (IQR)	13,1 (5,4 tot 42,4)	8,0 (4,4 tot 25,8)
GCS (IQR)	14 (13 tot 15)	15 (13 tot 15)
NIHSS (IQR)	12 (7 tot 19)	13 (7 tot 17)

Resultaten
Mortaliteit
Baharoglu (2016) rapporteerde mortaliteit na 3 maanden. In de transfusiegroep waren na drie maanden 31/97 (32,0%) patiënten overleden, ten opzichte van 21/93 (22,6%) in de controlegroep (OR 1,61; 95%BI 0,84 tot 3,03).

Functionele beperkingen
Baharoglu (2016) rapporteerde de modified ranking scale (mRS scores) na 3 maanden (tabel 2.2), waarbij de score 6 gelijk staat aan mortaliteit. De patiënten in de transfusiegroep hadden een significant grotere kans op afhankelijkheid of dood na 3 maanden, vergeleken met de controlegroep (OR 2,05; 95%BI 1,18 tot 3,56). Deze OR is gecorrigeerd voor type antistollingstherapie en de *Intracerebral Haemorrhage Score.*

Tabel 2.2 mRS scores (0 tot 6) weergegeven voor de transfusiegroep en de controlegroep (n (%))

mRS score	Transfusiegroep (n (%))	Controlegroep (n (%))
0	1 (1)	3 (3.1)
1	5 (5.2)	6 (6.5)
2	5 (5.2)	8 (8.6)
3	16 (16.5)	24 (25.8)
4	30 (30.9)	26 (28.0)
5	9 (9.2)	5 (5.4)
6	31 (32.0)	21 (22.6)

Trombo-embolische bijwerkingen en andere bijwerkingen
Baharoglu (2016) rapporteerde *serious adverse events* tijdens de ziekenhuisopname. Deze werden onderverdeeld in *adverse events* gerelateerd aan de bloeding, gerelateerd aan de transfusie, trombo-embolische bijwerkingen en overige *adverse events*. Patiënten kunnen meerdere *adverse events* hebben gehad. Er werden voor 41/97 (42%) patiënten in de transfusiegroep *adverse events* gerapporteerd, ten opzichte van 27/93 (29%) van de patiënten in de controlegroep (OR 1,79; 95%BI 0,98 tot 3,27). Er werden voor 4/97 (4%) patiënten in de transfusiegroep trombo-embolische bijwerkingen gerapporteerd, ten opzichte van 1/93 (1%) van de patiënten in de controlegroep (OR 3,96; 95%BI 0,43 tot 36,08).

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
Mortaliteit
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met 2 punten verlaagd tot laag, vanwege ernstige imprecisie. Er is slechts 1 studie geïncludeerd, waarbij het aantal events laag is (< 300).

Functionele beperkingen
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele beperkingen is met 3 punten verlaagd, vanwege ernstige imprecisie (2 punten) en indirectheid (1 punt). Er is slechts 1 studie geïncludeerd, waarbij het aantal patiënten laag is (< 2000). De resultaten met betrekking tot functionele beperkingen zijn gebaseerd op zowel de patiënten die na 3 maanden op basis van de mRS score afhankelijk bleken als op de patiënten die na 3 maanden overleden waren. Dit leidt tot indirectheid. De patiënten en lokale onderzoekers waren niet geblindeerd. Aangezien de beoordelaars wel waren geblindeerd en niet betrokken bij de behandeling van de patiënten, is er niet afgetrokken voor risico op bias.

Trombo-embolische bijwerkingen
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat trombo-embolische bijwerkingen is met 3 punten verlaagd, vanwege ernstige imprecisie (2 punten) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). Er is 1 studie geïncludeerd, waarbij het aantal events zeer laag is (< 300). Ook is er risico op bias doordat de lokale onderzoekers die de bijwerkingen rapporteerden niet geblindeerd waren.

Bijwerkingen
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met 3 punten verlaagd, vanwege ernstige imprecisie (2 punten) en beperkingen in de studieopzet (1 punt). Er is 1 studie geïncludeerd, waarbij het aantal events zeer laag is (< 300). Ook is er risico op bias doordat de lokale onderzoekers die de bijwerkingen rapporteerden niet geblindeerd waren.

Het is van belang om te benoemen dat er in studie van Baharoglu (2016) patiënten zijn geïncludeerd met een spontane intracerebrale bloeding. Voor patiënten met een andere bloeding (sub/epiduraal, traumatisch, gastro-intestinaal et cetera) is er geen direct bewijs (indirectheid).

Conclusies

Laag GRADE	**Mortaliteit** Een trombocytentransfusie lijkt te leiden tot een verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. *Bronnen: (Baharoglu, 2016)*

Zeer laag GRADE	**Functionele beperkingen** We zijn onzeker over het effect van een trombocytentransfusie op het risico op functionele beperkingen bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. *Bronnen: (Baharoglu, 2016)*

Zeer laag GRADE	**Trombo-embolische bijwerkingen** We zijn onzeker over het risico op trombo-embolische bijwerkingen na een trombocytentransfusie bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. *Bronnen: (Baharoglu, 2016)*

Zeer laag GRADE	**Bijwerkingen** We zijn onzeker over het risico op bijwerkingen na een trombocytentransfusie bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. *Bronnen: (Baharoglu, 2016)*

2. Andere farmacologische strategieën

Beschrijving studies

Er zijn geen relevante studies gevonden die het effect van andere farmacologische strategieën beschrijven op de uitkomstmaten mortaliteit, functionele beperkingen, trombo-embolische bijwerkingen en overige bijwerkingen.

Resultaten

Er zijn geen relevante studies gevonden die het effect van andere farmacologische strategieën beschrijven op de uitkomstmaten mortaliteit, functionele beperkingen, trombo-embolische bijwerkingen en overige bijwerkingen.

Bewijskracht van de literatuur

Er zijn geen relevante studies gevonden die het effect van andere farmacologische strategieën beschrijven op de uitkomstmaten mortaliteit, functionele beperkingen, trombo-embolische bijwerkingen en overige bijwerkingen.

Conclusies

- **GRADE**	**Mortaliteit** Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde gegevens met betrekking tot het gebruik van andere farmacologische strategieën dan trombocytentransfusie bij patiënten met een bloeding onder TAR-gebruik en de uitkomstmaat mortaliteit.

- **GRADE**	**Functionele beperkingen** Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde gegevens met betrekking tot het gebruik van andere farmacologische strategieën dan trombocytentransfusie bij patiënten met een bloeding onder TAR-gebruik en de uitkomstmaat functionele beperkingen.

- **GRADE**	**Trombo-embolische bijwerkingen** Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde gegevens met betrekking tot het gebruik van andere farmacologische strategieën dan trombocytentransfusie bij patiënten met een bloeding onder TAR-gebruik en de uitkomstmaat trombo-embolische bijwerkingen.

- **GRADE**	**Bijwerkingen** Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde gegevens met betrekking tot het gebruik van andere farmacologische strategieën dan trombocytentransfusie bij patiënten met een bloeding onder TAR-gebruik en de uitkomstmaat bijwerkingen.

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Uit de literatuuranalyse kunnen we concluderen dat een trombocytentransfusie lijkt te leiden tot een verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik (laag GRADE). De geïncludeerde studie van Baharoglu (2016) laat een niet statistisch significant verschil zien voor de cruciale uitkomstmaat mortaliteit, waarbij er meer mensen overleden in de transfusiegroep. De bewijskracht van de resultaten wordt beperkt vanwege het lage aantal events. We zijn onzeker over het effect van een trombocytentransfusie op de cruciale uitkomstmaat trombo-embolische bijwerkingen bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. De bewijskracht van de resultaten wordt beperkt vanwege het zeer lage aantal events en het feit dat blindering van lokale onderzoeksmedewerkers ontbrak (zeer laag GRADE). De overall bewijskracht voor deze module is daarmee zeer laag (zeer laag GRADE).

De geïncludeerde studie van Baharoglu (2016) richtte zich op patiënten met spontane intracerebrale bloedingen. Op basis van deze gegevens kunnen we geen uitspraak doen over patiënten met andere bloedingen onder TAR, zoals subdurale, epidurale, gastro-intestinale of traumatische bloedingen. Er zijn diverse retrospectieve studies uitgevoerd naar het effect van trombocytentransfusie bij patiënten met een traumatische hersenbloeding (Downey, 2009 en Jehan, 2019). Downey (2009) includeerde 328 patiënten ≥ 50 jaar, waarvan er 166 patiënten trombocyten (niet verder gedefinieerd) ontvingen. De dosis is niet gerapporteerd. In deze studie overleden 29/166 (17,5%) patiënten in de transfusiegroep, ten opzichte van 27/162 (16,7%) patiënten in de controlegroep (p=0,79). Jehan (2019) includeerde 243 volwassenen, waarvan 64 patiënten trombocyten ontvingen. De mediane dosis was 5 donor eenheden (range: 5-10). In deze studie overleden 5/64 (7,8%) patiënten in de transfusiegroep, ten opzichte van 25/179 (14,0%) patiënten in de controlegroep (OR 0,85;

95%BI 0,4-0,9). De resultaten uit deze studies met betrekking tot de uitkomstmaat mortaliteit zijn niet consistent. Ten opzichte van Downey (2009) includeerde men in de studie van Jehan (2019) een relatief jonge groep (> 50 jaar) met een lagere injury severity score (ISS), waarbij ze zich alleen richtten op de gebruikers van clopidogrel.

Er is consensus dat bewijs over het effect van trombocytentransfusie op klinische uitkomsten ontbreekt bij patiënten met overige bloedingen onder TAR gebruik. Er is geen alternatieve behandeling voorhanden. Experts vinden het op pathofysiologische gronden wel aannemelijk dat trombocytentransfusie een positief effect heeft op de uitkomst bij ernstige en levensbedreigende bloedingen, zoals ernstige gastro-intestinale of traumatische bloeding onder TAR gebruik.

De-amino d-arginine vasopressine of desmopressine bevordert de primaire hemostase door het bevorderen van plaatjesaggregatie en plaatjesadhesie (Kaufmann, 2003). Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar de effectiviteit van desmopressine bij patiënten met gastro-intestinale, intracerebrale of ernstige posttraumatische bloedingen. Een Europese Taakgroep voor “Advanced Bleeding Care in Trauma” adviseert desmopressine bij ernstige traumatische bloedingen onder TAR (Spahn, 2013). De ACCP (2012) en de American Heart Association/American Stroke Association richtlijn over intracerebrale bloedingen doen geen melding over desmopressine bij TAR gerelateerde intracerebrale bloedingen (Morgenstern, 2010). Expert opinion geeft desmopressine (0,3 tot 0,4 ug/kg in 100ml NaCl in 30 min, eenmalige dosis) als behandelmogelijkheid bij patiënten met een ernstige of intracerebrale bloeding (Mayer, 2005; Levi, 2011). Desmopressine heeft een vasoconstrictieve werking, waardoor het gecontra-indiceerd is bij patiënten met coronair lijden. Er is consensus dat bewijs over het effect van desmopressine ontbreekt voor de indicatie ernstige bloeding onder TAR. Het gebruik van desmopressine wordt in deze context in de meeste richtlijnen niet besproken. Desmopressine is relatief gecontraïndiceerd voor de patiëntengroep die een indicatie heeft voor een TAR.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het doel van de trombocytentransfusie of behandeling met andere therapieën zoals desmopressine, is om de bloedstolling zo snel mogelijk te normaliseren bij patiënten met een bloeding onder TAR gebruik. Het voordeel van deze behandeling is dat de bloeding mogelijk eerder gestopt kan worden. Een mogelijk nadeel is dat als de stolling weer normaal is, er een kans is op een trombose of trombotische complicatie. Het is belangrijk om - indien mogelijk - de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt te bespreken. In het geval van (tijdelijke) wilsonbekwaamheid dient dit besproken te worden met de wettelijke vertegenwoordiger van de patiënt. Handreikingen hiervoor zijn te vinden in de module over communicatie met de patiënt (*link:* https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten). In veel gevallen zal er echter sprake zijn van een acute setting, waarbij er niet gevraagd kan worden naar de wensen van de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kosteneffectiviteitsanalyses bekend bij de werkgroep over dit onderwerp.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep verwacht geen belemmeringen ten aanzien van de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie van deze aanbevelingen.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Uit de literatuuranalyse kunnen we concluderen dat een trombocytentransfusie lijkt te leiden tot een verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder TAR-gebruik. Er ontbreekt bewijs over het effect van trombocytentransfusie bij patiënten met overige bloedingen onder TAR gebruik. Experts zijn echter van mening dat het op basis van pathofysiologische gronden aannemelijk is dat een trombocytentransfusie voor deze groepen met overige bloedingen wel positieve effecten kan hebben.

Ook ontbreekt er bewijs met betrekking tot het effect van desmopressine bij patiënten met een ernstige bloeding onder TAR gebruik. Gezien de vasoconstrictieve werking, is desmopressine relatief gecontraïndiceerd voor een groot deel van de patiëntengroep die een indicatie heeft voor een TAR (coronair lijden). Bij de overige patiënten zou per situatie gekeken moeten worden in hoeverre desmopressine een passende behandeling is.

Aanbevelingen

Bij patiënten met ernstige bloedingen of noodzaak tot acute ingreep onder TAR-behandeling:

- Onderbreek tijdelijk TAR.
- **Trombocytentransfusie:**
  - Dien geen trombocytentransfusie toe bij patiënten met een spontane intracerebrale bloeding onder TAR gebruik.
  - Overweeg om een trombocytentransfusie toe te dienen bij patiënten met een ernstige en levensbedreigende gastro-intestinale of traumatische bloeding onder TAR gebruik.
- **Andere farmacologische strategieën:**
  - Er is geen bewijs voor desmopressine bij een ernstige en levensbedreigende bloeding onder TAR gebruik.

Literatuur

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.

Baharoglu, M. I., Cordonnier, C., Salman, R. A. S. et al (2016). Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet, 387(10038), 2605-2613.

Kaufmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). J Thromb Haemost. 2003;1(4):682-9.

Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. Journal of thrombosis and haemostasis. 2011;9(9):1705-12.

Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke; a journal of cerebral circulation 2010;41(9):2108-29.

Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2013;19;17(2).

Bijlagen bij Module 2

Kennislacunes

Er is noodzaak tot het uitvoeren van een trial over het effect van een trombocytentransfusie bij patiënten met een traumatische intracerebrale bloeding onder TAR gebruik.

Er is noodzaak tot het uitvoeren van een trial over het effect van een trombocytentransfusie bij patiënten met een gastro-intestinale bloeding onder TAR gebruik.

Evidence tabellen

Research question: How should we manage patients with bleeding, while they are on antiplatelet therapy?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Baharoglu, 2016	Type of study: Multicentre, open-label, parallel group RCT Setting and country: Hospitals in the United Kingdom (n=13), France (n=11) and the Netherlands (n=36)	Inclusion criteria: They included patients aged 18 years or older with non-traumatic supratentorial intracerebral haemorrhage confirmed by brain imaging and a Glasgow Coma Scale score of 8–15; in whom platelet transfusion could be initiated within 6 h of symptom	Describe intervention (treatment/procedure/test): Leucocyte-depleted platelet transfusions, either buffy coat-derived or collected by apheresis, were supplied by national or regional blood supply organisations, issued by the hospital transfusion laboratory, and administered to participants in the transfusion group according to local hospital protocols for transfusion. The protocol required platelet transfusion to be	Describe control (treatment/procedure/test): Standard care: which was not defined in the protocol but was assumed to be given according to contemporary European and national guidelines.	Length of follow-up: 3 months Loss-to-follow-up:* Intervention: None Reasons n.a. Control: None Reasons n.a. Incomplete outcome data: Intervention: N=17 (at 24h imaging data)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Survival at 3 months (mRS core of 1-5, %) I: 66 (68) C: 72 (77) OR (95%CI): 0.62 (0.33-1.19) P-value: 0.15 mRS score 4-6 (3 months, %) I: 70 (72) C: 52 (56)	Most of the participants used COX inhibitors. 19% of the participants met one of the exclusion criteria. Adherence to therapy was not measured.

	Funding and conflicts of interest: PJN reports fees for advisory work for Medtronic for atrial fibrillation registration in stroke used for the Academic Medical Center stroke research group. HAM is the cofounder and shareholder of Nico-lab. All other authors declare no competing interests. PATCH was funded by several governmental parties, as well as parties like blood banks.	onset (or last seen well) and within 90 min of brain imaging; who had been on antiplatelet therapy with a cyclooxygenase (COX) inhibitor (aspirin or carbasalate calcium), adenosine diphosphate (ADP) receptor inhibitor (clopidogrel), or an adenosine reuptake inhibitor (dipyridamole) for at least 7 days preceding intracerebral haemorrhage; and who had a pre intracerebral haemorrhage modified Rankin Scale (mRS) score of 0 (no symptoms) or 1 (no significant disability despite symptoms; able to carry out all usual	initiated within 6 h of intracerebral haemorrhage symptom onset and within 90 min of diagnostic brain imaging. Participants taking a COX inhibitor, with or without adenosine-reuptake inhibitor, received one platelet concentrate (equivalent to five donor units), whereas participants taking an ADP receptor inhibitor, with or without another antiplatelet drug, received two platelet concentrates. We chose the different dosages of platelet concentrates based on in-vitro experiments Investigators recorded whether platelet transfusion started within 3 h or 3–6 h after symptom onset.		Reasons: 3 omitted, 5 died, 4 imaged >27h and 5 poor quality) Control: N = 20 (at 24h imaging data) Reasons: 9 omitted, 4 died, 2 imaged >27h and 5 poor quality *N=4 assigned to intervention did not receive it and N=2 assigned to standard care did receive intervention. N=4 protocol violations in intervention group.	OR: 2.04 (95%CI: 1.12-3.74) P-value: 0.0195 mRS score 3-6 (3 months, %) I: 86 (89) C:76 (82) OR: 1.75 (95%CI: 0.77-3.97) P-value: 0.18 Thromboembolism (SAE, %) I: 4 (4) C: 1 (1) OR (95%CI): 3.96 (0.43-36.08) Total SAE (%) I: 41 (42) C: 27 (29) OR (95%CI): 1.79 (0.98-3.27) *mRS score is a Modified Rankin Scale	

		duties and activities). <u>Exclusion criteria</u>: Exclusion criteria were blood on brain imaging suggestive to the treating physician of epidural or subdural haematoma, or an underlying aneurysm or arteriovenous malformation; planned surgical evacuation of intracerebral haemorrhage within 24 h of admission; intraventricular blood more than sedimentation in the posterior horns of the lateral ventricles; previous adverse reaction to platelet transfusion; known use of vitamin K antagonist (unless international normalised ratio					

		=1·3) or history of coagulopathy; known thrombocytopenia (lower than 100 cells × 10./L); lacking mental capacity by national legal standards before intracerebral haemorrhage; or if death appeared imminent. We did not include participants with infratentorial or large intraventricular haematomas because they are more likely to undergo surgical procedures that might confound the effects of platelet transfusion on outcome. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 97 Control: 93					

		Important prognostic factors[2]: Age (range) I: 74.2 (49-94) C: 73.5 (40-92) Sex (%, M): I: 57 C: 61 Antiplatelet therapy pre-ICH (%) *Cox inhibitor alone* I: 73 C: 84 *COX inhibitor and dipyridamole* I: 19 C:14 *ADP inhibitor alone* I: 4 C: 1 *COX and ADP inhibitor* I: 3 C: 1 *None* I: 1 C:0 GSC (IQR) I: 14 (13-15) C: 15 (13-15)					

		Groups comparable at baseline? Yes, baseline characteristics were balanced between the groups, apart form peripheral arterial disease. This was however not considered to have major prognostic relevance to the primary outcome. However, there might be some residual confounding due to imbalances at baseline.					

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: How should we manage patients with bleeding, while they are on antiplatelet therapy?

Study reference (first author, publication year)	**Describe method of randomisation**[1]	**Bias due to inadequate concealment of allocation?**[2] (unlikely/likely/ unclear)	**Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/ unclear)	**Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/ unclear)	**Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?**[3] (unlikely/likely/un clear)	**Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?**[4] (unlikely/likely/un clear)	**Bias due to loss to follow-up?**[5] (unlikely/likely/unclear)	**Bias due to violation of intention to treat analysis?**[6] (unlikely/likely/unclear)
Baharoglu, 2016	Participants were randomly assigned to treatment groups, via a secure, web-based, computerised randomisation system.	Unlikely Randomisation was done using a web-based computerised randomisation system.	Unclear Participants were not masked to treatment allocation.	Unclear Local investigators were not masked to treatment allocation.	Unlikely/likely Outcome assessors and investigators analysing data were masked to treatment allocation. Assessment of primary and several secondary outcomes was performed/verifie d by research nurse/radiologist masked to treatment allocation. Safety outcomes were recorded by investigators but independently verified by research nurses,	Unclear Outcome measures stated in the study protocol are also reported. Due to insufficient uptake in standard clinical practice they did not perform the planned sub-studies of the spot sign on CT angiography and platelet function testing. They did not investigate causes of poor outcome, functional outcome using the AMC Linear	Unlikely None of the patients was lost to follow-up at three months.	Unlikely Intention to treat analysis was performed. Despite of some protocol violation, bias is unlikely.

					with use of discharge letters. For these outcomes, bias is likely.	Disability score, or health economics due to insufficient funding.		

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Al-Shahi Salman, 2018	Cochrane review - voldoet niet aan PICO
Arnone, 2018	Voldoet niet aan PICO
Baschin, 2017	Geen vergelijkende studie – voldoet niet aan PICO
Batchelor, 2012	Meta-analyse – afzonderlijke studies beoordeeld
Chen, 2015	Andere populatie
Cho, 2019	Andere populatie
Eke, 2018	Journal club article (over Baharoglu, 2016)
Feldman, 2019	Voldoet niet aan PICO
Frontera, 2016	Richtlijn, onvoldoende duidelijkheid over literatuursearch en -selectie
Guerrero, 2017	Voldoet niet aan PICO
Guillotte, 2018	Andere populatie
Leong, 2015	Systematische review – afzonderlijke studies beoordeeld
Mappus, 2015	Voldoet niet aan PICO
Nishijima, 2012	Systematische review – afzonderlijke studies beoordeeld
Ogunlade, 2018	Voldoet niet aan PICO
Thorn, 2019	Systematische review – afzonderlijke studies beoordeeld
Downey, 2009	Retrospectieve studie
Ohm, 2005	Retrospectieve studie
Jehan, 2019	Retrospectieve studie
Ivascu, 2008	Retrospectieve studie
Holzmacher, 2018	Retrospectieve studie

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: UV11 Farmacologische strategie voor couperen in geval van bloeding (intre-cerebraal, gastro-intestinaal of traumatisch) bij trombocytenaggregatieremmers	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 02-10-2019
Periode: > 1946	Talen: Engels

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – oktober 2019	1 exp Gastrointestinal Hemorrhage/ or exp Hematemesis/ or exp Intracranial Hemorrhages/ or ((gastrointestinal or hematemesis or haematemesis or trauma or intracerebral or cerebral or brain or intracranial) adj3 (bleeding or hemorrhage* or haemorrhage* or blood* or wound* or injur*)).ti,ab,kw. (303654) 2 exp Platelet Aggregation Inhibitors/ or (aggregation inhibit* or antiplatelet or platelet inhibit* or antiagregant or acetylsalicylic acid or asa).ti,ab,kw. (156641) 3 (((platelet* or thrombocyt*) adj3 (prophyla* or transfus* or infus* or administ* or requir* or need* or product* or component* or concentrate* or apheres* or pooled or single donor or random donor)) or thrombocytopheres* or plateletpheres* or ((platelet* or thrombocyte*) adj3 (protocol* or trigger* or threshold* or schedul* or dose* or dosing or usage or utilisation or utilization))).ti,ab,kw. or exp Deamino Arginine Vasopressin/ or idarucizumab.ti,ab,kw. or praxbind.ti,ab,kw. or andexanet.ti,ab,kw. or ondexxya.ti,ab,kw. or arapazine.ti,ab,kw. or aripazine.ti,ab,kw. or ciraparantag.ti,ab,kw. or andexxa.ti,ab,kw. or desmopressin*.ti,ab,kw. or ddavp.ti,ab,kw. or ((deamin* or desamin*) adj3 arginin* adj3 vasopressin*).ti,ab,kw. or revers*.ti,kw. or antidot*.ti,kw. (129875) 4 1 and 2 and 3 (197) 5 limit 4 to english language (184) 6 (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/)) (413444) 7 (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/) (1901849) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or	358

	studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3274082) 9 5 and 6 (16) 10 (5 and 7) not 9 (40) 11 (5 and 8) not 9 not 10 (46) 12 9 or 10 or 11 (102) = 102	
Embase (Elsevier)	('antithrombocytic agent'/exp OR 'aggregation inhibit*':ti,ab OR antiplatelet:ti,ab OR 'platelet inhibit*':ti,ab OR antiagregant:ti,ab OR 'acetylsalicylic acid':ti,ab OR asa:ti,ab) AND ('gastrointestinal hemorrhage'/exp OR 'hematemesis'/exp OR 'brain hemorrhage'/exp OR (((gastrointestinal OR hematemesis OR haematemesis OR trauma OR intracerebral OR cerebral OR brain OR intracranial) NEAR/3 (bleeding OR hemorrhage OR haemorrhage OR blood* OR wound* OR injur*)):ti,ab)) AND ('thrombocyte transfusion'/exp OR (((platelet* OR thrombocyt*) NEAR/3 (prophyla* OR transfus* OR infus* OR administ* OR requir* OR need* OR product* OR component* OR concentrate* OR apheres* OR pooled OR 'single donor' OR 'random donor')):ti,ab) OR thrombocytopheres*:ti,ab OR plateletpheres*:ti,ab OR (((platelet* OR thrombocyte*) NEAR/3 (protocol* OR trigger* OR threshold* OR schedul* OR dose* OR dosing OR usage OR utilisation OR utilization)):ti,ab) OR 'idarucizumab'/exp OR idarucizumab:ti,ab OR praxbind:ti,ab OR 'andexanet alfa'/exp OR andexanet:ti,ab OR ondexxya:ti,ab OR 'ciraparantag'/exp OR arapazine:ti,ab OR aripazine:ti,ab OR ciraparantag:ti,ab OR 'andexxa'/exp OR andexxa:ti,ab OR 'desmopressin'/exp OR desmopressin*:ti,ab OR ddavp:ti,ab OR (((deamin* OR desamin*) NEAR/3 arginin* NEAR/3 vasopressin*):ti,ab) OR revers*:ti OR antidot*:ti) AND (english)/lim NOT 'conference abstract'/it *Gebruikte filters:* *<u>Systematische reviews:</u>* ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo: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) = 52 *<u>RCT's:</u>* ('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 = 190 *<u>Observationeel onderzoek:</u>* 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 97 = 339	

Vragen, opmerkingen: Inclusief de sleutelpublicatie van Baharoglu (2016).

Module 3 Behandeling oppervlakkige tromboflebitis

Update van module:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/therapie_vte/behandeling_oppervlakkige_tromboflebitis.html

Uitgangsvraag
Wat is de beste behandeling voor een oppervlakkige tromboflebitis van het been?

Inleiding
Oppervlakkige tromboflebitis, of superficiële veneuze trombose (OVT of SVT) genoemd, is een aseptische ontstekingsreactie ten gevolge van trombusvorming in een oppervlakkige vene. In deze richtlijn zal de term oppervlakkige tromboflebitis worden gebruikt. Er zijn diverse behandelingen beschreven. Het doel van behandeling is het verminderen van lokale klachten, het voorkomen van uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis naar veneuze trombo-embolie (VTE) en het voorkomen van een recidief. Ook wordt soms een expectatief beleid gevoerd (ACCP, 2012). Er is echter nog steeds onduidelijkheid over de beste behandeling van oppervlakkige tromboflebitis.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen).

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een behandeling bij patiënten met een oppervlakkige tromboflebitis?

P: patiënten met oppervlakkige tromboflebitis van het been (echografisch ≥ 5 cm);
I: fondaparinux, direct orale anticoagulantia (DOACS), low molecular weight heparin (LMWH), elastische kousen;
C: geen behandeling, placebo, fondaparinux;
O: symptomatische VTE/PE, progressie/uitbreiding van oppervlakkige tromboflebitis, recidief oppervlakkige tromboflebitis, bloedingen.

Relevante uitkomstmaten
De werkgroep achtte progressie van tromboflebitis naar veneuze trombose (symptomatische VTE) en uitbreiding van oppervlakkige tromboflebitis voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. De werkgroep achtte recidief oppervlakkige tromboflebitis en bloeding voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Een verschil van ten minste 25% in relatief risico werd gedefinieerd als een klinisch relevant verschil (per default, zoals opgesteld door de GRADE werkgroep, er was geen literatuur beschikbaar om de beslissing te onderbouwen).

Zoeken en selecteren (Methode)
In de vorige versie van de ATB-richtlijn (2016) is de ACCP richtlijn 2012 als uitgangspunt genomen. Bij de update van de ACCP-richtlijn in 2016 is de aanbeveling voor de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis niet herzien. De ACCP-richtlijn uit 2016 is dus niet relevant voor deze module.

Daarnaast werd er in de vorige ATB-richtlijn gebruik gemaakt van de Cochrane review van Di Nisio (2013). Deze Cochrane review is in 2018 herzien (Di Nisio, 2018). Deze herziene review is gebruikt als uitgangspunt voor deze module. Di Nisio (2018) heeft gezocht in de Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials (Specialised Register) tot maart 2017 en de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2017).

Aanvullend is er op 9 april 2020 systematisch gezocht in de databases Medline (via OVID) en Emabase (via Embase.com) met relevante zoektermen naar systematische reviews en RCTS over de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis die vanaf 2017 zijn verschenen. Hierbij hebben we ons gericht op de volgende vergelijkingen:

- LMWH versus placebo.
- LMWH versus fondaparinux.
- DOAC versus fondaparinux.
- DOAC versus placebo.
- Elastische kousen versus geen elastische kousen.

De overige vergelijkingen in deze module zijn dus niet herzien met deze update. Bij iedere vergelijking geven we aan of het gaat om een nieuwe of herziene vergelijking of om een vergelijking die niet is herzien. Voor alle vergelijkingen die niet zijn herzien, geldt dat de review van Di Nisio (2018) geen nieuwe informatie opleverde ten opzichte van de vorige versie uit 2013.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 240 treffers op. Studies werden geselecteerd als zij een van de door ons vastgestelde uitkomstmaten voor de hierboven genoemde vergelijkingen rapporteerden. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 3 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens deze 3 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). De update van deze module is dus geheel gebaseerd op de herziene Cochrane review van Di Nisio (2018) en de ACCP-richtlijn uit 2012.

Resultaten

1 studie is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Samenvatting literatuur

In de Cochrane review (Di Nisio, 2018) werden RCT's geïncludeerd die lokale, medische of chirurgische behandelingen voor oppervlakkige tromboflebitis van de benen onderzochten bij patiënten met een klinische diagnose van oppervlakkige tromboflebitis of een objectieve diagnose van een trombus in de oppervlakkige venen. In totaal werden er 33 studies (n= 7296) geselecteerd. De onderzochte behandeling varieerde van fondaparinux, rivaroxaban, *low molecular weight heparin* (LMWH), *unfractionated heparin* (UFH), *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), steunkousen, lokale behandeling, orale behandeling, intramusculaire behandeling en IV-behandeling tot chirurgie. Slechts een klein aantal studies vergeleek de behandeling met een placebo. Geen van de studies evalueerde dezelfde uitkomstmaten voor dezelfde behandeling. Daarnaast waren de meeste studies klein en van lage kwaliteit. Niet alle vergelijkingen die gemaakt zijn door Di Nisio (2018) zijn relevant voor deze module. In totaal hebben we 8 van de RCT's uit Di Nisio geanalyseerd in deze module, welke kort worden beschreven bij de betreffende vergelijking.

Deze module is onderverdeeld in vier paragrafen waarin verschillende vergelijkingen worden gemaakt met betrekking tot:

- Fondaparinux:
  - Versus LMWH.
  - Versus placebo.
  - Versus DOAC.
- LMWH:
  - Versus placebo.
  - Versus NSAID.
  - Versus chirurgie.
  - + kousen versus kousen alleen.
- Elastische kousen:
  - Versus geen kousen.
- Overige vergelijkingen:
  - NSAID versus placebo.
  - DOAC versus placebo.

Fondaparinux

Vergelijking fondaparinux versus LMWH (nieuwe vergelijking)

Voor deze vergelijking zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria.

Vergelijking fondaparinux versus placebo (niet herzien)

Beschrijving van de studies

Di Nisio (2018) includeerde een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (de CALISTO-studie), die de behandeling onderzocht van 3002 patiënten met acute oppervlakkige tromboflebitis (met een lengte van ≥ 5 cm). Zij vergeleken een behandeling met fondaparinux eenmaal daags 2,5 mg gedurende 45 dagen met placebo (Decousus, 2010).

Resultaten

Symptomatische VTE

Decousus (2010) rapporteerde het aantal symptomatische VTE's. In de fondaparinux groep hadden 3/1502 (0,2%) patiënten een symptomatische VTE ten opzichte van 20/1500 (1,3%) patiënten in de placebogroep (RR 0,15; 95% BI 0,04 tot 0,50). Er dienen 88 patiënten behandeld te worden om een symptomatische VTE te voorkomen (*number needed to treat*).

Uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis

Decousus (2010) rapporteerde symptomatische uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis. Dit trad op bij 4/1502 (0,3%) patiënten in de fondaparinux groep, ten opzichte van 51/1500 (3,4%) patiënten in de placebogroep (RR 0,08; 95%BI 0,03 tot 0,22).

Recidief oppervlakkige tromboflebitis

Decousus (2010) rapporteerde symptomatische recidieven van de oppervlakkige tromboflebitis. Dit trad op bij 5/1502 (0,3%) patiënten in de fondaparinux groep en bij 24/1500 (1,6%) patiënten in de placebogroep (RR 0,21; 95% BI 0,08 tot 0,54).

Bloedingen

Decousus (2010) rapporteerde het aantal majeure bloedingen. In beide groepen had 1 (0,1%) van de patiënten een majeure bloeding (RR 0,99; 95% BI: 0,06 tot 15,86).

Bewijskracht
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE, uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis en recidief oppervlakkige tromboflebitis werd met één niveau verlaagd gezien het geringe aantal events (imprecisie). Patiënten met een maligniteit, oppervlakkige tromboflebitis nabij de saphenofemorale overgang of recente VTE werden geëxcludeerd. Over deze specifieke groep kan dus op basis van deze literatuur geen uitspraak worden gedaan.

Conclusies fondaparinux versus placebo

Redelijk GRADE	**Symptomatische VTE** Het is waarschijnlijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch ≥ 5 cm) met fondaparinux het risico op symptomatische VTE verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. *Bronnen: (Decousus, 2010)*

Redelijk GRADE	**Uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis** Het is waarschijnlijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch ≥ 5cm) met fondaparinux het risico op uitbreiding van oppervlakkige tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. *Bronnen: (Decousus, 2010)*

Redelijk GRADE	**Recidief oppervlakkige tromboflebitis** Het is waarschijnlijk dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch ≥ 5cm) met fondaparinux het risico op recidief oppervlakkige tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. *Bronnen: (Decousus, 2010)*

- **GRADE**	**Bloedingen** Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op een bloeding bij behandeling bij oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux in vergelijking met placebo.

Vergelijking fondaparinux versus DOAC (nieuw)
Beschrijving van de studies
Di Nisio (2018) includeerde een open-label, masked endpoint RCT (SURPRISE trial), waarin men een behandeling met fondaparinux (2,5 mg s.c., eenmaal daags) vergeleek met rivaroxaban (10 mg oraal, eenmaal daags) voor 45 dagen. Er werden 472 patiënten geïncludeerd. Allen hadden een symptomatische oppervlakkige tromboflebitis met een lengte ≥ 5 cm en ten minste 1 aanvullende risicofactor voor het ontwikkelen van trombo-embolische complicaties (Beyer-Westendorf, 2017).

Resultaten
Symptomatische VTE
Beyer-Westendorf (2017) rapporteerde *symptomatische* VTE's. Voor 1/236 (0,4%) patiënten in de fondaparinux groep werd er een DVT gerapporteerd, ten opzichte van 3/236 (1,3%)

patiënten in de rivaroxaban groep (RR 0,33; 95% BI 0,03 tot 3,18). In beide behandelgroepen werd er voor geen van de patiënten een longembolie gerapporteerd.

Uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis
Beyer-Westendorf (2017) rapporteerde uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis. In beide behandelgroepen werd er voor geen van de patiënten een uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis gerapporteerd.

Recidief oppervlakkige tromboflebitis
Beyer-Westendorf (2017) rapporteerde recidieven van de oppervlakkige tromboflebitis. Dit trad op bij 3/236 (1,3%) patiënten in de fondaparinux groep en bij 4/236 (1,7%) patiënten in de rivaroxaban groep (RR 0,75; 95% BI: 0,17 tot 3,31).

Bloedingen
Beyer-Westendorf (2017) rapporteerde majeure bloedingen. In beide behandelgroepen werd er voor geen van de patiënten een majeure bloeding gerapporteerd.

Bewijskracht
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE, uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis, recidief oppervlakkige tromboflebitis en bloedingen werd met drie niveaus verlaagd tot zeer laag, vanwege het zeer geringe aantal events (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (open label studie).

Conclusies fondaparinux versus DOAC

Zeer laag GRADE	**Symptomatische VTE** Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux op het ontwikkelen van een VTE in vergelijking met een behandeling met rivaroxaban. *Bronnen: (Beyer-Westendorf, 2017)*

Zeer laag GRADE	**Uitbreiding oppervlakkige tromboflebitis** Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux op het ontwikkelen van een uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis in vergelijking met een behandeling met rivaroxaban. *Bronnen: (Beyer-Westendorf, 2017)*

Zeer laag GRADE	**Recidief oppervlakkige tromboflebitis** Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux op het ontwikkelen van een recidief van de oppervlakkige tromboflebitis in vergelijking met een behandeling met rivaroxaban. *Bronnen: (Beyer-Westendorf, 2017)*

Zeer laag GRADE	**Bloedingen** Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met fondaparinux op het ontwikkelen van

	bloedingen bij patiënten in vergelijking met een behandeling met rivaroxaban. *Bronnen: (Beyer-Westendorf, 2017)*

LMWH
Vergelijking LMWH versus placebo (herzien, geen nieuwe informatie)
Beschrijving van de studies
Di Nisio (2018) includeerde een studie die LMWH in profylactische en therapeutische dosis vergelijkt met placebo (Stenox group, 2003). In deze studie kregen patiënten LMWH (40mg sc 1 d.d.), LMWH (1,5mg/kg sc 1 d.d.), tenoxicam of placebo voor acht tot 12 dagen. Alle patiënten kregen elastische bandage/kousen vanaf dag één tot minimaal 15 dagen. De studie werd voortijdig beëindigd in verband met trage inclusie. Alleen de resultaten van de LMWH-armen en placebo arm worden hier beschreven. In totaal werden in deze twee groepen 222 patiënten geïncludeerd.

Resultaten
Symptomatische VTE
Stenox group (2003) rapporteerde symptomatische longembolieën en symptomatische en asymptomatische DVT's kort na de behandeling en na 3 maanden. In de groep die een profylactische dosis LMWH ontving, hadden 1/110 (0,9%) patiënten een VTE, ten opzichte van 4/112 (3,6%) patiënten in de placebogroep (RR 0,25; 95% BI 0,03 tot 2,24). Voor de groep die een therapeutische dosis LMWH ontving, betrof dit 1/106 (0,9%) patiënten (RR 0,26; 95% BI 0,03 tot 2,33). Na 3 maanden hadden 6/110 (5,5%) patiënten een VTE in de groep die een profylactische dosis LMWH ontving en 4/106 (3,8%) patiënten in de groep die een therapeutische dosis LMWH ontving, ten opzichte van 5/112 (4,5%) patiënten in de placebogroep (RR 1,22; 95% BI 0,38 tot 3,89 respectievelijk RR 0,85; 95% BI 0,23 tot 3,06).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis
Stenox group (2003) rapporteerde lokale uitbreiding en/of recidief van de acute tromboflebitis. In de groep die een profylactische dosis LMWH ontving, werd er voor 16/110 (14,5%) patiënten een uitbreiding en/of recidief gerapporteerd, ten opzichte van 37/112 (33,0%) patiënten in de placebogroep (RR 0,44; 95% BI 0,26 tot 0,74). Dit gold voor 16/106 (15,1%) patiënten in de groep die een therapeutische dosis LMWH ontving (RR 0,46; 95% BI 0,27 tot 0,77).

Bloedingen
Stenox group (2003) rapporteerde majeure bloedingen. Voor geen van de patiënten werd een majeure bloeding gerapporteerd.

Bewijskracht
De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en uitbreiding en/of recidief tromboflebitis is met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure, en voortijdige beëindiging van de studie) en het kleine aantal patiënten in de studie (imprecisie).

Conclusies LMWH versus placebo

Laag GRADE	**Symptomatische VTE** Het zou kunnen dat een profylactische of therapeutische antitrombotische behandeling (8 tot 12 dagen) van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch

	≥5cm) met LMWH het risico op symptomatische VTE verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. Het zou kunnen dat er na 3 maanden geen verschil is tussen een antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH versus placebo. *Bronnen: (Stenox group, 2003)*

Laag GRADE	**Uitbreiding en/of recidief oppervlakkige tromboflebitis** Het zou kunnen dat een profylactische of therapeutische antitrombotische behandeling (8 tot 12 dagen) van oppervlakkige tromboflebitis (echografisch ≥5cm) met LWMH het risico op uitbreiding en recidief van oppervlakkige tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. *Bronnen: (Stenox group, 2003)*

Geen GRADE	**Bloedingen** Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over bloedingsrisico's bij profylactische of therapeutische antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH in vergelijking met een behandeling met placebo.

Vergelijking LMWH versus NSAIDs (niet herzien)

Beschrijving van de studies

Drie studies vergeleken LMWH met NSAIDs (Rathbun, 2012; Stenox group, 2003; Titon, 1999). In de kleine, niet geblindeerde studie van Titon (1999) werd een relatief lage dosering naproxen gebruikt (1dd 500 mg). In een andere placebo-gecontroleerde studie van Rathbun (2012) werd een beperkt aantal patiënten geïncludeerd, waarbij een profylactische en therapeutische dosering LMWH (dalteparine 10.000 E 1 dd sc) of NSAID (ibuprofen 800 mg 3 dd) gebruikt werd. De behandelduur bedroeg 14 dagen. De belangrijkste uitkomstmaat was incidentie van trombus extensie of nieuwe symptomatische VTE na 14 dagen en drie maanden follow-up. Een belangrijke beperking van deze studie was dat van de 300 patiënten die zich presenteerden met oppervlakkige tromboflebitis slechts 72 patiënten in de studie werden geïncludeerd. Dit beperkt de generaliseerbaarheid van de studie (Rathbun, 2012).

Resultaten

Symptomatische VTE

Titon (1999) en Stenox group (2003) rapporteerden de uitkomstmaat symptomatische VTE. In de studie van Titon (1999) werden geen gevallen van VTE gerapporteerd. In de studie van Stenox group (2003) hadden 4/106 (3,8%) patiënten in de LMWH groep een VTE, ten opzichte van 4/99 (4,0%) patiënten in de NSAID groep (RR 0,93; 95% BI 0,24 tot 3,63).

(De studie van Rathbun (2012) is voor de uitkomstmaat symptomatische VTE niet beschreven omdat in deze studie een therapeutische dosis LMWH werd toegediend aan alle patiënten met trombusprogressie tijdens de follow-up. Dit kan significante confounding hebben veroorzaakt).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis

Rathbun (2012), Stenox group (2003) en Titon (1999) rapporteerden uitbreidingen en/of een recidieven van de oppervlakkige tromboflebitis. In de LMWH-groep hadden 21/169 (12,4%)

patiënten een uitbreiding en/of een recidief, ten opzichte van 20/162 (12,3%) patiënten in de NSAID groep (RR 1,01; 95% BI 0,58 tot 1,78).

Bloedingen
Rathbun (2012), Stenox group (2003) en Titon (1999) rapporteerden majeure bloedingen. Voor geen van de patiënten werd een majeure bloeding gerapporteerd.

Bewijskracht
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien beperkingen in de studieopzet van de studies en het geringe aantal events (imprecisie).

Conclusies LMWH versus NSAID

Laag GRADE	**Symptomatische VTE** Het zou kunnen dat het effect van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH op het ontwikkelen van een symptomatische VTE niet verschilt van het effect van een behandeling met NSAIDs. *Bronnen: (Stenox group, 2003; Titon, 1994)*

Laag GRADE	**Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis** Het zou kunnen dat het effect van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH op het ontwikkelen van een progressie/recidief oppervlakkige tromboflebitis niet verschilt van het effect van een behandeling met NSAIDs. *Bronnen: (Rathbun, 2012; Stenox group, 2003; Titon, 1994)*

- GRADE	**Bloedingen** Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH in vergelijking met een behandeling met NSAIDs.

Vergelijking LMWH versus chirurgie (niet herzien)
Beschrijving van de studies
Lozano (2003) onderzocht een behandeling met LMWH (enoxaparine 1mg/kg 2 d.d. voor de eerste week en daarna 1mg/kg 1 d.d. gedurende drie weken) versus een chirurgische behandeling (saphenofemorale onderbreking). In totaal werden 60 patiënten geïncludeerd.

Resultaten
Symptomatische VTE
Lozano (2003) rapporteerde VTE, waarbij het niet duidelijk is of het een symptomatische of asymptomatische VTE betrof. In de LMWH-groep werden voor geen van de 30 patiënten een VTE gerapporteerd, ten opzichte van 2/30 (6,7%) patiënten in de chirurgiegroep (RR 0,20; 95% BI 0,01 tot 4,00).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis
Lozano (2003) rapporteerde uitbreiding en/of recidief van de oppervlakkige tromboflebitis. Bij 3/30 (10%) patiënten in de LMWH-groep werd een uitbreiding en/of recidief gezien, ten opzichte van 1/30 (3,3%) patiënten in de chirurgiegroep (RR 3,0; 95% BI 0,33 tot 27,23).

Bloedingen
Lozano (2003) rapporteerde majeure bloedingen. Voor geen van de patiënten werd een majeure bloeding gerapporteerd.

Bewijskracht
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE, lokale uitbreiding of recidief en bloedingen werd met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure, geen blindering, mogelijk onvolledige rapportage van uitkomstmaten) en het geringe aantal patiënten/events (imprecisie).

Conclusies LMWH versus chirurgie

Zeer laag GRADE	**Symptomatische VTE** Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH op het ontwikkelen van een VTE in vergelijking met chirurgische behandeling. *Bronnen: (Lozano, 2003)*

Zeer laag GRADE	**Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis** Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH op het ontwikkelen van lokale uitbreiding/recidief tromboflebitis in vergelijking met chirurgische behandeling. *Bronnen: (Lozano, 2003)*

- GRADE	**Bloedingen** Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling bij oppervlakkige tromboflebitis met LMWH in vergelijking met chirurgische behandeling.

Vergelijking LMWH + therapeutische elastische kousen versus therapeutische elastische kousen alleen (niet herzien)
Beschrijving van de studies
Belcaro (1999) onderzocht een behandeling met LMWH plus elastische kousen versus een behandeling met elastische kousen alleen. De duur van de behandeling en doseringen werden in deze studie niet nader gespecificeerd.

Resultaten
Symptomatische VTE
Belcaro (1999) rapporteerde VTE's, waarbij het niet duidelijk is of het een symptomatische of asymptomatische VTE betrof. In de groep die de combinatiebehandeling ontving, had geen van de 76 patiënten een VTE, ten opzichte van 6/78 (7,7%) patiënten in de groep met elastische kousen alleen (RR 0,08; 95% BI 0,00 tot 1,38).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis
Belcaro (1999) rapporteerde uitbreiding en/of recidief van de oppervlakkige tromboflebitis. In de groep die de combinatiebehandeling ontving, had 1/76 (1,3%) patiënten een uitbreiding en/of recidief, ten opzichte van 13/78 (16,7%) patiënten in de groep met elastische kousen alleen (RR 0,08; 95% BI 0,01 tot 0,59).

Bloedingen
In deze studie werden bloedingen niet gerapporteerd.

Bewijskracht
De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en uitbreiding en/of recidief tromboflebitis is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure, waarschijnlijk geen blindering, hoge lost-to-follow-up) en het geringe aantal events (imprecisie).

Conclusies therapeutische kousen

Zeer laag GRADE	**Symptomatische VTE** Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH + elastische kousen op het ontwikkelen van een symptomatische VTE in vergelijking met een behandeling van alleen elastische kousen. *Bronnen: (Belcaro, 1999)*

Zeer laag GRADE	**Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis** Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH + elastische kousen op het ontwikkelen van uitbreiding en/of recidief van oppervlakkige tromboflebitis in vergelijking met een behandeling van alleen elastische kousen. *Bronnen: (Belcaro, 1999)*

- GRADE	**Bloedingen** Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en elastische kousen in vergelijking met een behandeling van alleen elastische kousen.

Elastische kousen
Vergelijking elastische kousen versus geen elastische kousen (nieuw)
Beschrijving van de studies
Boehler (2014) vergeleek in een open label RCT een behandeling van 3 weken therapeutische elastische kousen (dijhoogte, klasse 2; 23-32 mmHg) met een behandeling zonder elastische kousen. Alle patiënten ontvingen profylactisch een dosis Enoxaparin 40 mg/dag. Het gebruik van NSAIDS was ook toegestaan. Er werden 73 patiënten geïncludeerd. Allen hadden een geïsoleerde oppervlakkige tromboflebitis met een lengte ≥ 5 cm. Onderstaande data is geëxtraheerd uit de studie van Boehler (2014).

Resultaten

Symptomatische VTE

Boehler (2014) rapporteerde asymptomatische en symptomatische DVT's. In beide behandelgroepen werd er voor geen van de patiënten een DVT gerapporteerd.

Uitbreiding tromboflebitis

Boehler (2014) rapporteerde de lengte van de oppervlakkige tromboflebitis. In de groep die elastische kousen had, nam de lengte van de oppervlakkige tromboflebitis af van 24,6 (SD 15,2) cm op baseline tot 11,8 (SD 14,4) cm na 21 dagen. In de controlegroep was dit respectievelijk 18,9 (SD 11,5) en 12,9 (10,9) cm. De snelheid waarmee de lengte van de oppervlakkige tromboflebitis afnam, verschilde na 21 dagen niet significant tussen de groepen.

Recidief tromboflebitis

Boehler (2014) rapporteerde de uitkomstmaat recidief oppervlakkige tromboflebitis niet.

Bloedingen

Boehler (2014) rapporteerde de uitkomstmaat bloedingen niet.

Bewijskracht

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht van de uitkomstmaat uitbreiding tromboflebitis is verlaagd tot zeer laag vanwege de lage aantallen geïncludeerde patiënten (imprecisie) en beperkingen in de studieopzet (open label studie).

Conclusies elastische kousen

- **GRADE**	**Symptomatische VTE** Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over het risico op een VTE bij behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en elastische kousen in vergelijking met een behandeling met alleen LMWH.

Zeer laag **GRADE**	**Uitbreiding tromboflebitis** Het is onzeker wat het effect is van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en elastische kousen op het ontwikkelen van uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis in vergelijking met een behandeling met alleen LMWH. *Bronnen: (Boehler, 2014)*

- **GRADE**	**Recidief oppervlakkige tromboflebitis** Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over recidief tromboflebitis bij behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en elastische kousen in vergelijking met een behandeling met alleen LMWH.

- **GRADE**	**Bloedingen** Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met LMWH en elastische kousen in vergelijking met een behandeling met alleen LMWH.

Overige vergelijkingen

Vergelijking NSAIDs versus placebo (niet herzien)

Beschrijving van de studies

Er wordt in de Cochrane review een studie beschreven die LMWH in profylactische en therapeutische dosis vergelijkt met placebo (Stenox group, 2003). In deze studie kregen patiënten LMWH (40mg sc 1 d.d.), LMWH (1,5mg/kg sc 1 d.d.), tenoxicam of placebo voor acht tot 12 dagen. Alle patiënten kregen elastische bandage/kousen vanaf dag één tot minimaal 15 dagen. De studie werd voortijdig beëindigd in verband met trage inclusie. Alleen de resultaten van de LMWH-armen en placebo arm worden hier beschreven. In totaal werden in deze twee groepen 222 patiënten geïncludeerd.

Resultaten

Symptomatische VTE

Stenox group (2003) rapporteerde symptomatische VTE. 4/99 (4,0%) patiënten in de NSAID-groep hadden een symptomatische VTE, ten opzichte van 5/112 (4,5%) patiënten in de placebo groep (RR 0,91; 95% BI 0,25 tot 3,28).

Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis

Stenox group (2003) rapporteerde uitbreidingen en/of een recidieven van de oppervlakkige tromboflebitis. In de NSAID-groep hadden 15/99 (15,1%) patiënten een uitbreiding of een recidief van de oppervlakkige tromboflebitis, ten opzichte van 37/112 (33,0%) patiënten in de placebo groep (RR 0,46; 95% BI 0,27 tot 0,78).

Bloedingen

Stenox group (2003) rapporteerde majeure bloedingen. Voor geen van de patiënten werd een majeure bloeding gerapporteerd.

Bewijskracht

De bewijskracht voor RCT's begint hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaten symptomatische VTE en lokale uitbreiding of recidief tromboflebitis is met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien beperkingen in de studieopzet (onduidelijke randomisatieprocedure en voortijdige beëindiging van de studie) en het kleine aantal patiënten in de studie (imprecisie).

Conclusies NSAID versus placebo

Laag GRADE	**Symptomatische VTE** Het zou kunnen dat het effect van antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met NSAIDs op het ontwikkelen van een VTE niet verschilt van het effect van behandeling met placebo. *Bronnen: (Stenox group, 2003)*

Laag GRADE	**Uitbreiding en/of recidief tromboflebitis** Het zou kunnen dat antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met NSAIDs het risico op lokale uitbreiding/recidief tromboflebitis verlaagt in vergelijking met behandeling met placebo. *Bronnen: (Stenox group, 2003)*

- **GRADE**	**Bloedingen** Er is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar om een conclusie te trekken over de bloedingsrisico's bij behandeling van oppervlakkige tromboflebitis met NSAIDs in vergelijking met een behandeling met placebo.

Vergelijking DOAC versus placebo (nieuw)
Voor deze vergelijking zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria.

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling
Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Fondaparinux
Op basis van de literatuur lijkt het waarschijnlijk dat een behandeling met fondaparinux het risico op de cruciale uitkomstmaten symptomatische VTE en uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis verlaagt ten opzichte van een placebo (redelijk GRADE). Over het effect van fondaparinux versus rivaroxaban op de cruciale uitkomstmaten zijn we onzeker, vanwege het geringe aantal events en tekortkomingen in de studieopzet. Dit resulteerde in een zeer laag GRADE.

LMWH
De studies naar LMWH werden ook beperkt vanwege het geringe aantal events en tekortkomingen in de studieopzet. De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten symptomatische VTE en uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis varieerde van laag tot zeer laag voor de vergelijkingen tussen LMWH en diverse andere interventies.

Elastische kousen
Op basis van de literatuur kunnen we geen uitspraak doen over het effect van elastische steunkousen op de cruciale uitkomstmaat uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis (zeer laag GRADE). De bewijskracht van de resultaten uit deze studie wordt beperkt door het geringe aantal events en tekortkomingen in de studieopzet.

Overige vergelijkingen
De bewijskracht van de resultaten van de studie naar een behandeling met NSAIDs versus placebo op de cruciale uitkomstmaten werd beperkt door het geringe aantal events en tekortkomingen in de studieopzet (laag GRADE).

De overall bewijskracht voor de antitrombotische behandeling van oppervlakkige tromboflebitis is hiermee zeer laag. Er is duidelijk sprake van een kennislacune.

Er zijn vele studies verricht naar de optimale antistollingsbehandeling van oppervlakkige tromboflebitis. In de ACCP-richtlijn van 2012 wordt soms ook een expectatief beleid geadviseerd. Er is een aantal situaties die pleit voor het gebruik van antistolling: uitgebreide oppervlakkige tromboflebitis (arbitrair echografisch ≥ 5cm), boven de knie gelokaliseerd, met name dicht bij de sapheno-femorale inmonding (≥ 3cm weg van de inmonding), ernstige symptomen, betrokkenheid van de vena saphena magna, eerder doorgemaakte VTE of oppervlakkige tromboflebitis, actieve maligniteit en recente operatie (ACCP, 2012). In verschillende onderzoeken zijn behandelingen met elkaar vergeleken. Van geen enkele behandeling worden ernstige bijwerkingen gemeld en er waren wat dit aspect betreft geen verschillen tussen de diverse behandelmethoden. De studies waren echter mogelijk te klein om de incidentie van weinig voorkomende bijwerkingen te onderzoeken. De complicaties die kunnen optreden bij gebruik van antistolling in welke vorm dan ook is/zijn bloedingen.

In de SURPRISE studie (Beyer-Westendorf, 2017) werd fondaparinux vergeleken met rivoraxaban. Deze studie includeerde patiënten met een hoog-risico op trombo-embolische complicaties. In de rivaroxaban groep werden meer relevante bloedingen gevonden in vergelijking met fondaparinux groep (< 1% versus 3%; HR: 6,1 (95%BI: 0,70 tot 50,3%). In de CALISTO-studie (Decousus, 2010) is fondaparinux vergeleken met placebo. In beide groepen werd bij één patiënt een majeure bloeding gevonden gedurende de studie (< 1%).

Er zijn in diverse studie verschillende soorten LMWH gebruikt. Er wordt vanuit gegaan bij ons advies dat deze uitwisselbaar zijn, net als bij behandeling van DVT en longembolie. De verschillende LMWHs die in Nederland verkrijgbaar zijn, zijn niet geregistreerd voor de indicatie 'oppervlakkige tromboflebitis'.

Uit de literatuur werd niet duidelijk in hoeverre bij (sommige) patiënten met oppervlakkige tromboflebitis volstaan zou kunnen worden met compressieve bandages of kousen. Compressieve therapie vormde in de gerefereerde studies vaak onderdeel van de behandeling, maar gedetailleerde informatie over type compressie ontbrak. Over dit onderwerp zijn echter geen gerandomiseerde, gecontroleerde studies bekend.

Dosering
In de beschreven studies liepen doseringen (profylactische dosering, therapeutische vaste dosering, therapeutische dosering op basis van lichaamsgewicht) en behandelduur (zes tot 12 tot 30 dagen) nogal uiteen. Cosmi (2012) hebben een studie uitgevoerd naar de duur en dosis van LMWH voor de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis. Zij randomiseerden meer dan 600 patiënten naar tien dagen intermediaire dosering (8500 E parnaparin 1 dd sc), 30 dagen intermediaire dosering (tien dagen 8500 E en 20 dagen 6400 E parnaparine 1 dd sc) of 30 dagen profylactische dosering LMWH (parnaparine 4250 E 1 dd sc). Het primaire eindpunt was asymptomatische of symptomatische DVT, recidief oppervlakkige tromboflebitis of lokale uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis na 33 dagen. De belangrijkste conclusie was dat 30 dagen behandeling beter was dan tien dagen behandeling en dat de intermediaire dosering voor 30 dagen beter was dan de profylactische dosering (Cosmi, 2012). Uit een dubbelblinde RCT bleek dat therapeutisch gedoseerd LMWH niet beter was dan profylactisch gedoseerd LMWH, al trad het eindpunt tijdens behandeling met profylactische dosering vaker op dan met therapeutische dosering LMWH, maar werd dit teniet gedaan door meer eindpunten na stoppen in de groep met de therapeutische dosis (Vesalio, 2005). Parnaparine is niet geregistreerd in Nederland en doseringen zijn niet direct vergelijkbaar met de andere LMWHs die zijn geregistreerd in Nederland.

De aanbevolen dosering LMWH is niet eenduidig uit de gerapporteerde studies af te leiden. De (hoog) profylactische dosering die in meerdere studies is gebruikt lijkt even effectief als hogere dosering en geeft weinig bloedingscomplicaties. De vergelijkbare (hoog-profylactische) doseringen van in Nederland geregistreerde LMWHs zijn: dalteparine 1 dd 5000 E s.c., enoxaparine 1 dd 40 mg s.c., nadroparine 1 dd 5700 E s.c., tinzaparine 1 dd 4500 aXa E s.c.

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)</u>
De belangrijkste doelen voor patiënt en verzorgers is dat de tromboflebitis zich niet uitbreidt en het liefst weer verdwijnt. Daarbij is het belangrijk dat de pijn onder controle gehouden kan worden. Er is weinig twijfel over het nut van gebruik van LMWH voor de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis. Dat gezegd hebbende er kunnen nadelen aan kleven; 1. De patiënt (of diens verzorger) moet injecteren 2. De behandeling kan resulteren in haematomen rondom de insteekopeningen. De voorkeur van de patiënt zal in het algemeen

zijn dat hij niets hoeft te doen en dat zal ook mogelijk zijn bij een tromboflebitis kleiner dan 5 cm.

Het is belangrijk om de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt te bespreken. Handreikingen hiervoor zijn te vinden in de module over communicatie met de patiënt (https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Er worden geen problemen verwacht met de aanvaardbaarheid en implementatie aangezien de behandeling bijna ongewijzigd is ten opzichte van de vorige versie van de richtlijn.

Aanbevelingen

Behandel patiënten met een oppervlakkige tromboflebitis (echografisch ≥ 5 cm, localisatie boven de knie, dicht bij de sapheno-femorale inmonding (≥ 3cm), ernstige symptomen, betrokkenheid van de vena saphena magna of parva, eerder doorgemaakte VTE of oppervlakkige tromboflebitis, actieve maligniteit en recente operatie) van het been met anticoagulantia gedurende zes weken (bij voorkeur met Fondaparinux 1 dd 2,5 mg).

Als alternatief kan worden overwogen om rivaroxaban 1 dd 10 mg toe te dienen gedurende 6 weken.

Als alternatief kan LMWH worden overwogen in een hoog profylactische dosering gedurende 6 weken.

Literatuur

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.

Belcaro G, Nicolaides AN, Errichi BM, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized controlled follow-up study. Angiology 1999;50(7):523-529.

Beyer-Westendorf, J., Schellong, S. M., Gerlach, H., Rabe, E., Weitz, J. I., Jersemann, K., ... & Bauersachs, R. (2017). Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. The Lancet Haematology, 4(3), e105-e113.

Boehler, K., Kittler, H., Stolkovich, S., & Tzaneva, S. (2014). Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 48(4), 465-471.

Cosmi B, Filippini M, Tonti D, et al. A randomized double-blind study of low molecular weight heparin(parnaparin) for superficial vein thromvbosis: STEFLUX. JTH 2012;10:1026-1035.

Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism. Ann Int Med 2010a;152:218-224.

Decousus, H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs. NEJM 2010b;363:1222-32.

Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg (review) Cochrane database of systematic review 2013;issue 4.

Di Nisio, M., Wichers, I. M., & Middeldorp, S. (2018). Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2).
Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. Vasc Endovascular Surg 2003;37(6):415-420.
Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. JTH 2012;10:833-839.
Stenox group; Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxoparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nosteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. Arch Intern Med 2003;163:1657-1663.
Titon JP, Auger D, Grange P, et al. Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent. Angiology 1999;50(7):523-529.
Vesalio investigators group. High versus low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. J Thromb Haemost 2005;3:1152-7.

Bijlagen bij Module 3

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Di Nisio, 2018 (individual study characteristics deduced from (1st author, year of publication)) PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs *Literature search up to March 2017* **A**: Decousus, 2010 **B**: Beyer-Westendorf, 2017 **C**: Stenox group, 2003 **D**: Belcaro, 1999 **E**: Boehler, 2014 **F**: Lozano, 2003 **G**: Rathbun, 2012 **H**: Titon, 1994 Study design: RCT Setting and Country:	Inclusion criteria SR: - Randomised controlled trials (RCTs) evaluating topical, medical, and surgical treatments for ST of the legs. - Hospitalised and non-hospitalised people with a diagnosis of ST of the lower extremities based on signs and symptoms of ST (e.g. pain, tenderness, induration (hardening of the tissue), or erythema	Describe intervention: **A**: Fondaparinux, 2.5 mg sc od – 45 days **B**: Rivaroxaban, 10 mg oral od – 45 days **C**: LMWH (enoxaparin 40 mg sc od)/LMWH (enoxaparin 1.5 mg/kg sc od)/oral tenoxicam (20 mg od) – 8-12 days. All patients used elastic bandages or support stockings. **D**: Surgery (ligation)/ Surgery (complete stripping)/Low-dose sc heparin/LMWH/Coumadin. All participants received compression bandages. **E**: Thigh-length compression stockings, class II (23-32 mmHg; for 3 weeks and	Describe control: **A**: placebo – 45 days **B**: Fondaparinux (2.5 mg sc od) – 45 days **C**: Placebo – 8-12days. All patients used elastic bandages or support stockings. **D**: All participants received compression bandages. **E**: No compression but enoxaparin 40 mg/day (LMWH) **F**: Saphenofemoral disconnection with short hospital stay. In the immediate postoperative period, compression bandages/elastic stockings used and continued at home. **G**: Ibuprofen 800 mg orally tid for up to 14	End-point of follow-up: **A**: at least 77 days **B**: 90 days **C**: 3 months **D**: 6 months **E**: not reported **F**: not reported **G**: 3 months **H**: 8 weeks For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control) **A:** 1.8% did not have complete follow-up. 18 versus 22 did not have primary efficacy assessment. 1499 versus 1488 were included in safety analysis **B**: 36 (7,6%) were excluded form primary analysis	**Fondaparinux versus placebo** Pulmonary embolism RR (95% CI): **A:** 0.09 (0.01-1.64) Deep vein thrombosis RR (95% CI): **A:** 0.17 (0.05, 0.56) Extension of SVT RR (95% CI): **A:** 0.08 (0.03, 0.22) Recurrence of SVT RR (95% CI): **A:** 0.21 (0.08, 0.54) Major bleeding RR (95% CI): **A:** 0.99 (0.06, 15.86) Clinically relevant non-major bleeding RR (95% CI): **A:** 0.62 (0.20, 1.89)	Authors conclusion: Prophylactic dose fondaparinux given for 45 days appears to be a valid therapeutic option for ST of the legs for most people. The evidence on topical treatment or surgery is too limited and does not inform clinical practice about the effects of these treatments in terms of VTE. Further research is needed to assess the role of rivaroxaban and other direct oral factor-X or thrombin inhibitors, LMWH, and NSAIDs; the optimal doses and duration of treatment in people at various risk of recurrence; and whether a combination therapy

	A: hospital and non-hospital, unclear **B**: unclear **C**: hospital and non-hospital, France **D**: hospital, UK **E**: hospital, Germany **F**: not reported **G**: unclear **H**: unclear <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> (commercial / non-commercial / industrial co-authorship) **A:** GlaxoSmithKline (collected and analysed the data) **B**: GWT-TUD and Bayer Vital **C**: Laboratoires Aventis, Paris and Association Française de Formation Continue en Angiologie, Paris	(redness of the skin)) in a superficial vein, and objective diagnosis of the thrombus in the superficial vein by means of compression ultrasonography that excludes any concomitant DVT - Interventions included any treatment to relieve the symptoms and signs or to prevent complications of ST, such as topical treatments, compression stockings, compression bandages, leg elevation, medical treatments (e.g.NSAIDs, anticoagulants such as fondaparinux,	enoxaparin 40 mg/day (LMWH). **F**: LMWH (enoxaparin 1 mg/kg bid for first week, then 1 mg/kg for 3 weeks) on an outpatient basis **G**: LMWH (dalteparin 200 IU/kg at presentation followed by a fixed dose of 10,000 units sc daily for additional 6-13 days) + placebo given orally tid for 7 days **H**: Naproxen (oral 500 mg od) – 6 days. All participants received elastic stockings for the first 7 days	days + placebo injection od for 7 days **H**: LMWH (nadroparin 0.6 mL/6150 anti-Xa IU od)/ LMWH (nadroparin 61.5 anti-Xa IU/kg sc od) – 6 days. All participants received elastic stockings for the first 7 days	**C**: 9(2%) were lost to follow-up **D**: 118 (21%) lost to follow-up **E**: 7 (9.7%) had missing data during follow-up **F**: 3 (5%) in the intervention group were lost to follow-up. **G**: unclear **H**: 8 (6.8%) were lost to follow-up and 25 (21%) were not evaluated by ultrasonography at week 8.	<u>Minor bleeding</u> RR (95% CI): **A:** 1.49 (0.53, 4.17) <u>**Fondaparinux versus rivaroxaban**</u> <u>Pulmonary embolism</u> *No events* <u>Deep vein thrombosis</u> RR (95% CI): **B:** 0.33 (0.03, 3.18) <u>Extension of SVT</u> RR (95% CI): *No events* <u>Recurrence of SVT</u> RR (95% CI): **B:** 0.75 (0.17, 3.31) <u>Major bleeding</u> RR (95% CI): *No events* <u>Clinically relevant non-major bleeding</u> RR (95% CI): **B:** 0.17 (0.02, 1.38) <u>Minor bleeding</u> RR (95% CI): **B:** 1.00 (0.50, 2.01) <u>**LMWH versus placebo**</u> *Prophylactic LMWH* <u>VTE at end of treatment</u>	may be more effective than single treatment. Adequately designed and conducted studies are required to clarify the role of topical and surgical treatments. <u>Remarks</u> In most of the included studies patients also used other therapies. Stenox, 2003 was prematurely stopped due to slow recruitment rates.

	D: not reported **E**: not reported **F**: not reported **G**: National Center for Research Resources, National Institute of Health and Pfizer Inc. **H**: not reported	low molecular weight heparin (LMWH) or the oral direct inhibitors of factor Xa or thrombin), and surgical intervention (e.g. ligation, vein stripping, crossectomy). Each treatment could be compared with another form of treatment, placebo, or no intervention. Combinations of therapies could be used. - We included RCTs assessing any of the predefined outcome measures for any of the reviewed interventions. Exclusion criteria SR: Not reported				RR (95% CI): **C:** 0.25 (0.03, 2.24) <u>VTE at 3 month FU</u> RR (95% CI): **C:** 1.22 (0.38, 3.89) <u>Extension and/or recurrence SVT</u> RR (95% CI): **C:** 0.44 (0.26, 0.74) <u>Major bleeding</u> RR (95% CI): **C:** no cases *Therapeutic LMWH* <u>VTE at end of treatment</u> RR (95% CI): **C:** 0.26 (0.03, 2.33) <u>VTE at 3 month FU</u> RR (95% CI): **C:** 0.85 (0.23, 3.06) <u>Extension and/or recurrence SVT</u> RR (95% CI): **C:** 0.46 (0.27, 0.77) <u>Major bleeding</u> RR (95% CI): **C:** no cases **<u>LMWH versus NSAIDS</u>** <u>VTE</u>	

		33 studies included of which 8 are relevant in the context of this guideline. <u>Important patient characteristics at baseline</u>: <u>N</u> **A:** 3002 **B**: 472 **C**: 427 **D**: 562 **E**: 73 **F**: 60 **G**: 72 **H**: 117 <u>Mean age (years±SD)</u> **A:** 57.1±13.3 versus 56.9±13.6 **B**: ≥ 18 **C**: 62 **D**: 53-56 (mean age range across study groups) **E**: 56.3±13.2 versus 60.3±14.8 **F**: 59				RR (95% CI): **C:** 0.93 (0.24, 3.63) **G:** - **H:** no cases <u>Extension and/or recurrence SVT</u> RR (95% CI): **C:** 1.00 (0.52, 1.91) **G:** 0.67 (0.18, 2.53) **H:** 4.59 (0.23, 92.33) <u>Major bleeding</u> RR (95% CI): **C:** no cases **G:** no cases **H:** no cases **<u>NSAIDS versus placebo</u>** <u>VTE</u> RR (95% CI): **C:** 0.91 (0.25, 3.28) <u>Extension and/or recurrence SVT</u> RR (95% CI): **C:** 0.46 (0.27, 0.78) <u>Major bleeding</u> RR (95% CI): **C:** no cases **<u>LMWH versus chirurgic intervention</u>** <u>VTE</u> RR (95% CI): **F:** 0.20 (0.01, 4.00)	

		G: 51 (28-88) versus 52 (19-85) **H**: 54-64 <u>Sex</u>*:* (%) **A:** 1084 (36.1) **B**: not reported **C**: 156 (33.1) **D**: 181 (32.2) **E**: not reported **F**: 22 (30.1) **G**: 21 (29.2) **H**: 25 (21.4) Groups comparable at baseline? **A:** anticoagulant drugs and oral NSAIDs were prescribed more frequently than in the fondaparinux group **B:** no notes given **C:** no notes given **D:** no notes given **E:** no notes given				<u>Extension and/or recurrence SVT</u> RR (95% CI): **F:** 3.00 (0.33, 27.23) <u>Major bleeding</u> RR (95% CI): **F:** no cases **<u>LMWH + ECS versus ECS</u>** <u>VTE</u> RR (95% CI): **D: 0.08 (0.00, 1.38)** <u>Extension and/or recurrence SVT</u> RR (95% CI): **D: 0.08 (0.01, 0.59)** **<u>ECS + LMWH versus LMWH</u>** <u>DVT</u> RR (95% CI): **E**: no cases <u>Extension SVT</u> RR (95% CI): **E**: 24,6±15,2 cm at T0 to 11,8±14,4 cm at day 21 versus from 18,9±11,5 at T0 to 12,9±10,9 cm at day 21.	

		F:no notes given **G:** no notes given **H:** no notes given					

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study **First author, year**	**Appropriate and clearly focused question?[1]** **Yes/no/unclear**	**Comprehensive and systematic literature search?[2]** **Yes/no/unclear**	**Description of included and excluded studies?[3]** **Yes/no/unclear**	**Description of relevant characteristics of included studies?[4]** **Yes/no/unclear**	**Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?[5]** **Yes/no/unclear/notapplicable**	**Assessment of scientific quality of included studies?[6]** **Yes/no/unclear**	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?[7]** **Yes/no/unclear**	**Potential risk of publication bias taken into account?[8]** **Yes/no/unclear**	**Potential conflicts of interest reported?[9]** **Yes/no/unclear**
Di Nisio, 2018	Yes PICO and inclusion criteria were reported.	Yes Yes, Cochrane Vascular Specialised Register was searched, which is maintained is constructed from weekly electronic searches of MEDLINE Ovid, Embase Ovid, CINAHL, and AMED, and through handsearching of relevant journals.	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes Pooling of the results was not possible for most of the outcomes, since most studies did not evaluate the same treatment comparisons on the same study outcomes.	Yes No funnel plots were performed since most studies did not evaluate the same treatment comparisons on the same study outcomes.	Yes For each of the included studies COI and financial support were reported (if available). NB: Belcaro, 1999 was erased from the medical register because of misconduct. However data seems not to be falsified.

1. **Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.**
2. **Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.**
3. **Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.**
4. **Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.**

5. **Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).**
6. **Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).**
7. **Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I^2)?**
8. **An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.**
9. **Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Duffet, 2019	Includeert zelfde RCT's als Di Nisio, en daarnaast observationele studies die niet passen binnen onze PICO.
Di Nisio, 2018 (2)	Samenvatting van Di Nisio (2018)
Auteurs onbekend, 2017	Geen auteurs bekend, narratieve review

Zoekverantwoording

In de Cochrane review (DiNisio, 2018) is gezocht aan de hand van de volgende zoekstrategie:

Search run on Thur 9 Mar 2017 (hits)
#1 MESHDESCRIPTORThrombophlebitis EXPLODE ALL TREES (1046)
#2 MESH DESCRIPTOR Phlebitis (145)
#3 MESH DESCRIPTOR Venous Thrombosis EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIERS CO (197)
#4 (superficial near thrombo*):TI,AB,KY (152)
#5 (superficial near phleb*):TI,AB,KY (33)
#6 oppervlakkige tromboflebitis:TI,AB,KY (175)
#7 *phleb*:TI,AB,KY (3102)
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 (3452)
#9 * NOT SR-PVD:CC AND 12/12/2012 TO 28/02/2017:DL (349958)
#10 #8 AND #9 (707)

Zoekverantwoording aanvullende systematische search

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2017 – april 2020	1 exp Thrombophlebitis/ or exp Phlebitis/ or exp Venous Thrombosis/ or endophlebit*.ti,ab,kw. or endovenit*.ti,ab,kw. or phlebit*.ti,ab,kw. or thrombophlebit*.ti,ab,kw. or phlebothrombosis.ti,ab,kw. or oppervlakkige tromboflebitis.ti,ab,kw. or (thrombosis adj3 (venous or vena or vein)).ti,ab,kw. or (superficial adj3 (thrombo* or phleb*)).ti,ab,kw. (90426) 2 exp Leg/ or leg.ti,ab,kw. or legs.ti,ab,kw. or lower limb.ti,ab,kw. or lower limbs.ti,ab,kw. or lower extremit*.ti,ab,kw. (229419) 3 exp Anticoagulants/ or exp Rivaroxaban/ or exp Dabigatran/ or (anticoagul* or anti coagul* or antithrombotic or doac* or noac* or rivaroxaban or xarelto or dabigatran or apixaban or edoxaban or thrombin inhibitor* or betrixaban or melagatran or ximelagatran or xi-melagatran or exanta).ti,ab,kw. or *exp Heparin, Low-Molecular-Weight/ or heparin.ti,ab,kw. or lmwh.ti,ab,kw. or lmh.ti,ab,kw. or adomiparin.ti,ab,kw. or antixarin.ti,ab,kw. or ardeparin.ti,ab,kw. or bemiparin.ti,ab,kw. or calciparin.ti,ab,kw. or certoparin.ti,ab,kw. or clivarin.ti,ab,kw. or 'cy 222'.ti,ab,kw. or 'cy216'.ti,ab,kw. or 'cy-216'.ti,ab,kw. or dalteparin.ti,ab,kw. or danaparoid.ti,ab,kw. or danaproid.ti,ab,kw. or deligoparin.ti,ab,kw. or 'emt-966'.ti,ab,kw. or 'emt-967'.ti,ab,kw. or embolex.ti,ab,kw. or enoxaparin.ti,ab,kw. or fondaparinux.ti,ab,kw. or fluxum.ti,ab,kw. or 'fr-860'.ti,ab,kw. or fraxiparin.ti,ab,kw. or idrabiotaparinux.ti,ab,kw. or idraparinux.ti,ab,kw. or innohep.ti,ab,kw. or kabi.ti,ab,kw. or 'kb 101'.ti,ab,kw. or 'kb101'.ti,ab,kw. or 'livaraparin calcium'.ti,ab,kw. or logiparin.ti,ab,kw. or lohepa.ti,ab,kw. or lowhepa.ti,ab,kw. or lomoparan.ti,ab,kw. or monoembolex.ti,ab,kw. or minolteparin.ti,ab,kw. or nadroparin.ti,ab,kw. or necuparanib.ti,ab,kw. or normiflo.ti,ab,kw. or orgaran.ti,ab,kw. or 'op 2123'.ti,ab,kw. or parnaparin.ti,ab,kw. or parvoparin.ti,ab,kw. or 'pk-10169'.ti,ab,kw. or 'pk10169'.ti,ab,kw. or 'rd 11885'.ti,ab,kw. or 'rd1185'.ti,ab,kw. or reviparin.ti,ab,kw. or sandoparin.ti,ab,kw. or seleparin.ti,ab,kw. or semuloparin.ti,ab,kw. or sevuparin.ti,ab,kw. or tedelparin.ti,ab,kw. or tedegliparin.ti,ab,kw. or tinzaparin.ti,ab,kw. or zibor.ti,ab,kw. or exp Stockings, Compression/ or stock*.ti,ab,kw. or hose.ti,ab,kw. or hosiery.ti,ab,kw. or sock*.ti,ab,kw. or legging*.ti,ab,kw. or (compress* adj3 (therap* or treat*)).ti,ab,kw. (356121) 4 1 and 2 and 3 (4523) 5 limit 4 to (english language and yr="2017 -Current") (491) 6 (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	240

	(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/)) (440162) 7 (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/) (1968239) 8 5 and 6 (62) 9 (5 and 7) not 8 (82) 10 8 or 9 (144) = 144	
Embase (Elsevier)	('thrombophlebitis'/exp OR 'phlebitis'/exp OR 'vein thrombosis'/exp OR endophlebit*:ti,ab OR endovenit*:ti,ab OR phlebit*:ti,ab OR thrombophlebit*:ti,ab OR phlebothrombosis:ti,ab OR oppervlakkige tromboflebitis:ti,ab OR ((thrombosis NEAR/3 (venous OR vena OR vein)):ti,ab) OR ((superficial NEAR/3 (thrombo* OR phleb*)):ti,ab)) AND ('leg'/exp OR leg:ti,ab OR legs:ti,ab OR 'lower limb':ti,ab OR 'lower limbs':ti,ab OR 'lower extremit*':ti,ab) AND ('anticoagulant agent'/exp OR 'rivaroxaban'/exp OR 'dabigatran'/exp OR 'apixaban'/exp OR 'edoxaban'/exp OR 'thrombin inhibitor'/exp OR 'betrixaban'/exp OR 'melagatran'/exp OR 'ximelagatran'/exp OR anticoagul*:ti,ab OR 'anti coagul*':ti,ab OR antithrombotic:ti,ab OR doac*:ti,ab OR noac*:ti,ab OR rivaroxaban:ti,ab OR xarelto:ti,ab OR dabigatran:ti,ab OR apixaban:ti,ab OR edoxaban:ti,ab OR 'thrombin inhibitor*':ti,ab OR betrixaban:ti,ab OR melagatran:ti,ab OR ximelagatran:ti,ab OR 'xi-melagatran':ti,ab OR exanta:ti,ab OR 'direct oral anticoagulant'/exp OR 'direct oral anticoagulant agent'/exp OR 'low molecular weight heparin'/exp/mj OR heparin:ti,ab OR lmwh:ti,ab OR lmh:ti,ab OR adomiparin:ti,ab OR antixarin:ti,ab OR ardeparin:ti,ab OR bemiparin:ti,ab OR calciparin:ti,ab OR certoparin:ti,ab OR clivarin:ti,ab OR 'cy 222':ti,ab OR 'cy216':ti,ab OR 'cy-216':ti,ab OR dalteparin:ti,ab OR danaparoid:ti,ab OR danaproid:ti,ab OR deligoparin:ti,ab OR 'emt-966':ti,ab OR 'emt-967':ti,ab OR embolex:ti,ab OR enoxaparin:ti,ab OR fondaparinux:ti,ab OR fluxum:ti,ab OR 'fr-860':ti,ab OR fraxiparin:ti,ab OR idrabiotaparinux:ti,ab OR idraparinux:ti,ab OR innohep:ti,ab OR kabi:ti,ab OR 'kb 101':ti,ab OR 'kb101':ti,ab OR 'livaraparin calcium':ti,ab OR logiparin:ti,ab OR lohepa:ti,ab OR lowhepa:ti,ab OR lomoparan:ti,ab OR monoembolex:ti,ab OR minolteparin:ti,ab OR nadroparin:ti,ab OR necuparanib:ti,ab OR normiflo:ti,ab OR orgaran:ti,ab OR 'op 2123':ti,ab OR parnaparin:ti,ab OR parvoparin:ti,ab OR 'pk-10169':ti,ab OR 'pk10169':ti,ab OR 'rd 11885':ti,ab OR 'rd1185':ti,ab OR reviparin:ti,ab OR sandoparin:ti,ab OR seleparin:ti,ab OR semuloparin:ti,ab OR sevuparin:ti,ab OR tedelparin:ti,ab OR tedegliparin:ti,ab OR tinzaparin:ti,ab OR zibor:ti,ab OR 'compression stocking'/exp OR stock*:ti,ab OR hose:ti,ab OR hosiery:ti,ab OR sock*:ti,ab OR legging*:ti,ab OR ((compress* NEAR/3 (therap* OR treat*)):ti,ab)) AND (english)/lim AND (2017-2020)/py NOT 'conference abstract':it <u>*Sytematische reviews*</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo: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) = 50 <u>*RCT's*</u> ('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 = 140 Totaal = 190	

Vragen, opmerkingen: Inclusief de sleutelpublicatie van Di Nisio (2018).

Module 4 Continueren antistolling na acute veneuze tromboembolie

Vervangt:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/therapie_vte/continueren_antistolling_na_vte.html

Uitgangsvraag
Hoelang dient antistollingsbehandeling na een VTE te worden gecontinueerd?

Inleiding
De behandelingsduur van een acute veneuze trombo-embolie (VTE) met antistollingstherapie is afhankelijk van verschillende factoren. Patiënten met een uitgelokte VTE door een (belangrijke) risicofactor, zoals een langdurige operatie, hebben een lage kans van recidief (minder dan 3% per jaar) als de behandeling na 3 maanden wordt gestaakt (Ioro, 2010; Boutitie, 2011; Kearon, 2016). Ondanks een behandeling van drie tot zes maanden is er bij patiënten met een idiopathische (niet uitgelokte) VTE nog steeds een hoge kans op recidief trombose van 5 tot 10% in het eerste jaar na het stoppen van de antistollingstherapie tot cumulatief 30% na vijf jaar. De voortgezette behandeling met orale antistollingsmiddelen (direct werkende orale anticoagulantia (DOACs) en vitamine K-antagonisten (VKA)) leidt, afhankelijk van de voorgeschreven antistolling, tot meer bloedingen, wat de reden is dat de antistolling na een eerste episode van idiopathische VTE niet standaard wordt gecontinueerd.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht met de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

> Wat zijn de effecten van langdurige antistollingsbehandeling (continueren) in vergelijking met een antistollingsbehandeling van korte duur in patiënten met een eerste VTE op recidief trombose, bloedingen en mortaliteit?

P: patiënten met een eerste VTE;
I: continueren van antistollingsbehandeling > 3 maanden;
C: antistollingsbehandeling ≤ 3 maanden of placebo;
O: recidief VTE, bloedingen, mortaliteit.

Hierbij beschouwt men > 3 maanden als lange duur antistolling en ≤ 3 maanden als korte duur antistolling. Het effect van duur van antistollingsbehandeling zal binnen de volgende subgroepen worden geëvalueerd: patiënten met een idiopathische trombose, patiënten met een recidief trombose, en behandeling met acetylsalicylzuur.

<u>Relevante uitkomstmaten</u>
De werkgroep achtte symptomatische recidief veneuze trombo-embolie (VTE) en bloedingen (majeure/ernstige) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten, en mortaliteit een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- recidief trombose: symptomen in combinatie met een toename van een intraluminaal vullingsdefect op een venogram; een nieuw intraluminaal vullingsdefect of een toename van tenminste 4 mm op een echo-duplex onderzoek, ten opzichte van een eerder echografisch onderzoek;

- recidief longembolie: symptomen in combinatie met een toename van een intraluminaal vullingsdefect op een CT pulmonalis angiografie; een nieuw perfusie-ventilatie mismatch defect op een V-Q longscan;
- bloedingen: bloedingen werden ingedeeld als ernstig bij intracraniale of retroperitoneale bloedingen, bloedingen waarvoor transfusie nodig was, of leidde tot interruptie van antistollingsbehandeling of operatie of fatale bloedingen. Alle andere bloedingen werden geclassificeerd als niet ernstige klinisch relevante bloedingen.

Een verschil van ten minste 25% in relatief risico werd gedefinieerd als een klinisch relevant verschil (per default, er was geen literatuur beschikbaar om de beslissing te onderbouwen).

Zoeken en selecteren (Methode)
In de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane is met relevante zoektermen op 29 januari 2015 gezocht naar reviews en RCT's. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage.

De literatuurzoekactie naar systematische reviews leverde 237 resultaten op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: reviews die systematisch hebben gezocht naar gerandomiseerde trials relevant voor de uitgangsvraag. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 27 artikelen voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 26 artikelen geëxcludeerd (zie exclusietabel) en één artikel definitief geselecteerd. Een systematische review met 11 geïncludeerde trials is opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabel en beoordeling van studiekwaliteit staat in de bijlage.

De literatuurzoekactie naar RCTs leverde 416 resultaten op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkend onderzoek naar duur van antistollingsbehandeling met een van de genoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie drie studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens drie studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en geen studie definitief geselecteerd.

Aanvullend is er op 21 januari 2020 systematisch gezocht in de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) met relevante zoektermen naar systematische reviews en RCT's over de verlengde behandeling van VTE met antistolling die vanaf 2015 zijn verschenen. De literatuuractie naar systematische reviews leverde 271 resultaten op. Op basis van titel en abstract warden er geen systematische reviews geïncludeerd. Op basis van titel en abstract werden er 10 RCT's voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 5 studies geëxcludeerd, en 5 studies definitief geïncludeerd. Tevens werden er 5 RCT's geïncludeerd in de literatuuranalyse die in de oorspronkelijke module uit 2016 slechts in de overwegingen zijn beschreven. Deze studies adresseren de verlengde behandeling met DOAC's en met aspirine. Uiteindelijk zijn er 1 systematische review en 10 RCT's geïncludeerd in de literatuuranalyse.

Resultaten
11 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Vitamine K-antagonisten

Beschrijving studies

Een systematische literatuur review (Middeldorp, 2014) had tot doel om de literatuur samen te vatten ten aanzien van de werkzaamheid en veiligheid van de verschillende duur van behandeling met Vitamine K-antagonisten (VKA) in patiënten met symptomatische veneuze trombo-embolie. Er is in deze review systematisch gezocht tot oktober 2013. Studies zijn geïncludeerd als ze voldeden aan de volgende criteria: gerandomiseerd, objectief vastgestelde VTE-patiënten, vergelijking tussen verschillende duur van behandeling met als uitkomst recidief trombose, ernstige bloedingen en mortaliteit, waarbij de uitkomst geblindeerd was vastgesteld. In totaal zijn er 11 gerandomiseerde trials geïncludeerd (Agnelli, 2001; Agnelli, 2003; Eischer, 2009; Kearon, 1999; Kearon, 2004; Levine, 1995; Pinede, 2001; Ridker, 2003; Schulman, 1995; Schulman, 1997).

Voor het beantwoorden van de huidige uitgangsvraag is er een extra criterium gesteld; de initiële periode van behandeling is tenminste drie maanden. Vijf trials voldeden aan dit criterium (Agnelli, 2001; Agnelli, 2003; Eischer, 2009; Kearon, 1999; Ridker, 2003). Vanwege het doel van de review waren alleen trials van behandeling met VKA geïncludeerd. In de studies werd een korte duur van behandeling (waarna VKA werd gestopt) vergeleken met een lange duur van behandeling (variërend van drie additionele maanden VKA, negen maanden VKA, twee jaar VKA of oneindige behandeling met VKA). Het effect van duur van behandeling werd beoordeeld in de periode van stoppen met antistolling na een korte duur tot het stoppen van antistolling in de lange arm. De follow-up periode van start met VKA in de trial tot het doorzetten van VKA met een langere duur varieerde van zes tot dertig maanden. Drie van de vijf geïncludeerde trials hebben alleen patiënten met een spontane veneuze tromboembolie geïncludeerd. Er waren geen trials die een subgroep analyse hebben uitgevoerd bij tweede recidief trombose of longembolie in patiënten met een eerste recidief trombose. Data over antistollingsbehandeling met acetylsalicylzuur was niet beschikbaar (in elke trial werd VKA gegeven).

Daarnaast onderzochten drie RCT's de effecten van verlengde behandeling met VKA in patiënten die een eerste episode van niet uitgelokte VTE hebben doorgemaakt en behandeld zijn met antistolling voor ten minste 3 maanden. In de RCT van Couturaud (2015), de PADIS-PE studie, werden patiënten gerandomiseerd tot behandeling met warfarine (n=184) of placebo (n=187) voor de duur van 18 maanden, nadat ze gedurende 6 ononderbroken maanden met een Vitamine K-antagonist behandeld zijn geweest. In de EXACT-studie van Bradbury (2019), een niet-geblindeerde RCT, werden patiënten gerandomiseerd tot het continueren van de antistolling behandeling voor 24 maanden (n=139), of tot het staken van de antistolling behandeling (n=134), na een initiële behandeling van 3 maanden. In de dubbelblinde RCT van Couturaud (2019), de PADIS-DVT studie, werden patiënten gerandomiseerd tot behandeling met warfarine (n=50) of placebo (n=54) voor de duur van 18 maanden, na 6 maanden met een Vitamine K-antagonist behandeld te zijn geweest. Primaire uitkomstmaten in deze studies waren recidief VTE en ernstige bloedingen.

Resultaten

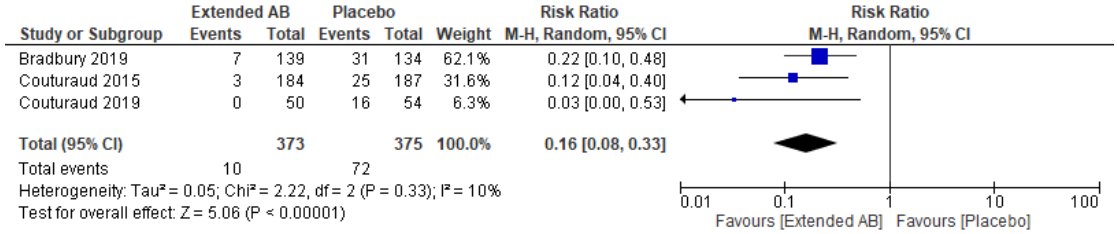
Recidief VTE

De vijf geïncludeerde trials in de review van Middeldorp (2014) (n=1297) hebben de uitkomst recidief VTE geëvalueerd. In totaal kregen 22 (3%) patiënten tijdens een lange duur van behandeling met VKA een recidief ten opzichte van 73 (11%) patiënten na een korte duur van behandeling. De kans op een recidief zes maanden tot 30 maanden na de VTE is 70% lager bij een lange duur van behandeling met VKA vergeleken met een korte duur (RR

0,30 (95%BI: 0,19 tot 0,48)). Drie trials includeerden alleen patiënten met een idiopathische VTE (n=937). Het effect was vergelijkbaar binnen deze subgroep (RR 0,29 (95%BI: 0,18 tot 0,48)).

Ook de studies van Bradbury (2019), Couturaud (2015) en Couturaud (2019) lieten zien dat een lange duur van behandeling met VKA, tussen 18 en 24 maanden, een klinisch relevante kleinere kans op recidief VTE geeft dan behandeling met placebo (RR 0,16 95%BI: 0,08 tot 0,33) (figuur 4.1).

Figuur 4.1 Kans op recidief VTE bij behandeling met VKA (18-24 maanden) vergeleken met placebo.

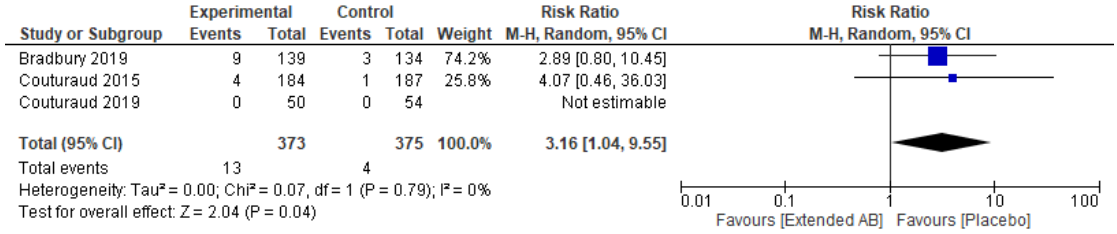


Ernstige bloedingen

Vier trials (n=971) geïncludeerd in de review van Middeldorp (2014) hebben ernstige bloedingen geëvalueerd. In totaal hebben 13 (3%) patiënten tijdens een lange duur van behandeling met VKA een ernstige bloeding gekregen ten opzichte van drie (1%) patiënten na een korte duur. Het risico op ernstige bloedingen is hoger bij een lange duur van behandeling (RR 3,51 (95%BI: 1,17 tot 10,56)). Drie trials (n=937) hadden alleen spontane VTE geïncludeerd. Aangezien het aantal patiënten voor de subgroep analyse bijna hetzelfde was, was het effect van lange duur van behandeling vergelijkbaar binnen patiënten met een idiopathische VTE (RR 3,59 (95%BI: 1,11 tot 11,63)).

Ook de studies Bradbury (2019) en Couturaud (2015) lieten zien dat een lange duur van behandeling met VKA, tussen 18 en 24 maanden, resulteert in een grotere kans op ernstige bloedingen dan behandeling met placebo (RR 3,16 (95%BI: 1,04 tot 9,55) (figuur 4.2).

Figuur 4.2 Kans op ernstige bloedingen bij behandeling met VKA (18-24 maanden) vergeleken met placebo



In de studie van Couturaud (2019) zijn er in de 18 maanden-durende behandelperiode geen bloedingen opgetreden in de zowel de interventie- als de placebogroep.

Mortaliteit

Twee trials (n=670) geïncludeerd in Middeldorp (2014) hebben data over het aantal overleden patiënten tijdens follow-up. Vijf (1%) patiënten tijdens lange duur van behandeling met VKA zijn overleden en 11 (3%) patiënten na korte duur van behandeling (RR 0,46 (95%BI: 0,16 tot 1,30)). Deze twee trials hebben alleen patiënten met idiopathische VTE geïncludeerd.

Couturaud (2015) rapporteerde na de 18 maanden behandelperiode twee sterfgevallen door andere oorzaken dan veneuze trombo-embolie of ernstige bloeding in de behandelgroep en twee in de placebogroep (HR 1,32 (95%BI: 0,19 tot 9,35)). In de studie van Couturaud (2019) is er na de 18 maanden-durende behandelperiode één sterfgeval door andere oorzaken dan veneuze trombo-embolie of ernstige bloeding in de placebogroep en geen in de behandelgroep.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat **recidief VTE** is met één niveau verlaagd naar redelijk, vanwege potentiële bias door open-label trials en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events). De bewijskracht voor **ernstige bloedingen** is met één niveau verlaagd naar redelijk, vanwege potentiële bias door open-label trials en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events). De bewijskracht voor **mortaliteit** is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege inconsistentie in de resultaten tussen trials en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events).

Conclusies - VKA

Redelijk GRADE	**Recidief VTE** Gedurende antistollingstherapie is het risico op een recidief VTE laag. Het risico op een recidief VTE is waarschijnlijk verlaagd bij een langdurige behandeling (18 tot 24 maanden) met VKA vergeleken met een korte duur behandeling (3 tot 6 maanden). *Bronnen: (Middeldorp, 2014; Couturaud, 2015; Bradbury, 2019; Couturaud, 2019)*

Redelijk GRADE	**Ernstige bloedingen** Het risico op een ernstige bloeding is waarschijnlijk verhoogd voor patiënten die een langdurige behandeling met VKA krijgen vergeleken met patiënten die een korte termijn behandeling krijgen. *Bronnen: (Middeldorp, 2014; Couturaud, 2015; Bradbury, 2019; Couturaud, 2019)*

Laag GRADE	**Mortaliteit** Er lijkt geen verschil te zijn in het risico om te overlijden tussen patiënten met een lange of korte termijn behandeling met VKA. *Bronnen: (Middeldorp, 2014; Couturaud, 2015; Couturaud, 2019)*

DOAC's
Beschrijving studies
De dubbelblinde gerandomiseerde studie van Agnelli (2013) had tot doel de effectiviteit en veiligheid van apixaban te onderzoeken als verlengde behandeling voor VTE. Patiënten met VTE die een 6 tot 12 maanden durende antistollingstherapie hadden afgerond werden gerandomiseerd, in een 1:1:1 ratio, tot het ontvangen van 2,5 mg apixaban (n=840), 5 mg apixaban (n=813), of placebo (829), tweemaal daags gedurende 12 maanden. De belangrijkste uitkomstmaten waren recidief VTE en bloedingen.

In de studie van Schulman (2013) worden twee gerandomiseerde studies beschreven; één vergelijkt dabigatran met warfarine, en de andere studie vergelijkt dabigatran met placebo.

In deze module zullen alleen de resultaten van de studie naar dabigatran versus placebo worden meegenomen. Patiënten met een VTE die voor tenminste 3 maanden met antistolling zijn behandeld, zijn gerandomiseerd tot behandeling met dabigatran (150 mg, tweemaal daags, n=681) of placebo (n=662), gedurende 6 maanden. De belangrijkste uitkomstmaten waren recidief VTE en bloedingen.

De dubbelblinde RCT EINSTEIN studie (Bauersachs, 2010) beschrijft twee gerandomiseerde studies: een vergelijking tussen rivaroxaban en enoxaparine gevolgd door een VKA, en een vergelijking tussen rivaroxaban en placebo (EINSTEIN–Extension study; the Continued Treatment Study). In deze module zullen alleen de resultaten van de laatstgenoemde vergelijking worden meegenomen. Patiënten met een bevestigde symptomatische DVT of longembolie die gedurende 6 of 12 maanden waren behandeld met een Vitamine K-antagonist of rivaroxaban, werden willekeurig toegewezen om de behandeling met rivaroxaban, 20 mg eenmaal daags (n=602) of placebo (n=594) voort te zetten gedurende 6 tot 12 maanden. De primaire uitkomstmaat was symptomatisch recidief VTE. De EINSTEIN CHOICE studie (Weitz, 2017) onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van twee doses rivaroxaban in vergelijking met die van aspirine voor de langdurige behandeling van veneuze trombo-embolie tot 1 jaar na de eerste 6 tot 12 maanden behandeling. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan behandeling met rivaroxaban 20mg (n=1107), rivaroxaban 10mg (n=1127), of aan behandeling met aspirine 100mg (n=1131), gedurende maximaal 12 maanden. De belangrijkste uitkomstmaten waren symptomatisch recidief VTE en bloedingen.

<u>Resultaten</u>

Recidief VTE

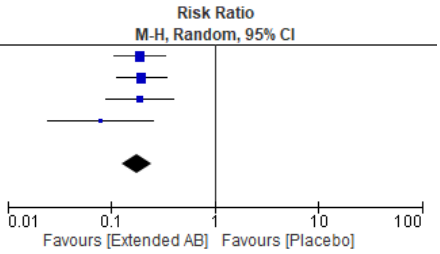
Drie studies onderzochten de kans op recidief VTE na verlengde behandeling met een DOAC, van 6 tot 12 maanden. Een verlengde behandeling met apixaban leidde tot een risicoreductie van 81% ten opzichte van placebo (dosis 2dd 2,5mg RR 0,19 (95%BI: 0,11 tot 0,33; dosis 2dd 5mg RR 0,20 (95%BI: 0,11 tot 0,34) (Agnelli, 2013). De kans op een recidief was 92% lager bij een lange duur van behandeling met dabigatran vergeleken met placebo (RR 0,08 95%BI: 0,02 tot 0,25) (Schulman, 2013). Ook verlengde behandeling met rivaroxaban leidde tot een (81%) lagere kans op symptomatisch recidief VTE in vergelijking met placebo (HR 0,19 (95%BI: 0,09 tot 0,40) (EINSTEIN, 2010).

Gezamenlijk leidden de DOACs tot een klinisch relevante risicoreductie van 82% (RR 0,18 (95%BI: 0,13 tot 0,25), zie figuur 4.3)

Figuur 4.3 Kans op recidief VTE bij verlengde behandeling met DOAC (6-12 maanden) vergeleken met placebo

Study or Subgroup	Extended AB Events	Extended AB Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Agnelli 2013 (2,5mg)	14	840	73	829	35.7%	0.19 [0.11, 0.33]
Agnelli 2013 (5mg)	14	813	73	829	35.7%	0.20 [0.11, 0.34]
Einstein 2010	8	602	42	594	20.3%	0.19 [0.09, 0.40]
Schulman 2013	3	681	37	662	8.3%	0.08 [0.02, 0.25]
Total (95% CI)		**2936**		**2914**	**100.0%**	**0.18 [0.13, 0.25]**
Total events	39		225			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.06, df = 3 (P = 0.56); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 10.05 (P < 0.00001)



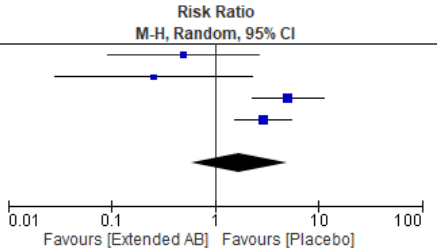
De EINSTEIN CHOICE studie (Weitz, 2017) vond een lagere kans op recidief VTE welke klinisch relevant is, bij behandeling met rivaroxaban (66% en 74% voor 20 en 10 mg rivaroxaban), dan bij behandeling met aspirine (HR rivaroxaban 20mg versus aspirine: 0,34; (95%BI: 0,20 tot 0,59); HR rivaroxaban 10mg versus aspirine: 0,26, (95%BI: 0,14 tot 0,47)).

Ernstige bloedingen
Drie studies onderzochten de kans op ernstige bloedingen na verlengde behandeling met een DOAC, van 6 tot 12 maanden. In de studie, waarin twee doses apixaban tegenover placebo werd onderzocht, werd bij geen van de doses apixaban een grotere kans op ernstige bloeding gezien in vergelijking tot placebo (Agnelli, 2013). Wel werd een grotere kans op niet ernstige bloeding gezien met apixaban dan met placebo. In de studies, waarin dabigatran en rivaroxaban respectievelijk werden vergeleken met placebo, werd een statistisch niet significant grotere kans op ernstige bloeding gezien. De verschillende DOACs gecombineerd leidde tot een niet significant grotere kans op ernstige bloedingen bij een verlengde behandeling in vergelijking met placebo (RR 1,72 (95%BI: 0,59 tot 4,98), zie figuur 4.4) (Agnelli, 2013; Schulman, 2013; EINSTEIN, 2010).

Figuur 4.4 Kans op ernstige bloedingen bij verlengde behandeling met DOAC (6-12 maanden) vergeleken met placebo

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Agnelli 2013 (2,5mg)	2	840	4	829	19.5%	0.49 [0.09, 2.69]
Agnelli 2013 (5mg)	1	813	4	829	14.7%	0.25 [0.03, 2.28]
Einstein 2010	36	602	7	594	31.8%	5.07 [2.28, 11.31]
Schulman 2013	36	681	12	662	34.0%	2.92 [1.53, 5.56]
Total (95% CI)		**2936**		**2914**	**100.0%**	**1.72 [0.59, 4.98]**
Total events	75		27			

Heterogeneity: Tau² = 0.76; Chi² = 10.76, df = 3 (P = 0.01); I² = 72%
Test for overall effect: Z = 1.00 (P = 0.32)



De EINSTEIN CHOICE studie (Weitz, 2017) vond geen verschil in kans op ernstige bloedingen tussen behandeling met rivaroxaban (20mg of 10mg eenmaal daags) en behandeling met aspirine (HR rivaroxaban 20mg versus aspirine: 2,01 (95%BI: 0,50 tot 8,04), HR rivaroxaban 10mg versus aspirine: 1,64, (95%BI: 0,39 tot 6,84)).

Mortaliteit
In de studie van Agnelli (2013) was het sterftecijfer, door welke oorzaak dan ook, lager in de behandelgroep (1,7% in de placebogroep, vergeleken met 0,8% en 0,5% in respectievelijk de 2,5 mg tweemaal daags en 5 mg tweemaal daags apixaban-groepen). Schulman (2013) rapporteerde 17 (1,2%) sterfgevallen in de dabigatran-groep en 19 (1,3%) in de placebogroep (HR 0,90 (95%BI 0,47 tot 1,72)). In de studie van EINSTEIN (2010) werd 1 (0,2%) sterfgeval gerapporteerd in de rivaroxaban-groep en 2 (0,3%) in de placebogroep.

In de EINSTEIN CHOICE studie (Weitz, 2017) was het sterftecijfer in de rivaroxaban 20mg-groep 0,7%, in de rivaroxaban 10mg-groep 0,2%, en in de aspirine-groep 0,6%.

<u>Bewijskracht van de literatuur</u>
De bewijskracht voor de uitkomstmaat **recidief VTE** is niet verlaagd. De bewijskracht voor **ernstige bloedingen** is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege inconsistentie (tegenstrijdigheid in de resultaten tussen de trials) en imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events). De bewijskracht voor **mortaliteit** is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events).

Conclusies - DOACS

Hoog GRADE	**Recidief VTE** Het risico op een recidief VTE is verlaagd bij een langdurige behandeling (6 tot 12 maanden) met een DOAC, vergeleken met een placebo.

	Bronnen: (Agnelli, 2013; Schulman, 2013; EINSTEIN, 2010; Weitz, 2017)

Laag GRADE	**Ernstige bloedingen** Het risico van een ernstige bloeding is niet verhoogd voor patienten die een langdurige behandeling met apixaban krijgen, vergeleken met patienten die een korte termijn behandeling met apixaban krijgen. Het risico van een ernstige bloeding is verhoogd voor patienten die een langdurige behandeling met rivaroxaban of dabigatran krijgen, vergeleken met patiënten die een korte termijn behandeling met rivaroxaban of dabigatran krijgen. *Bronnen: (Agnelli, 2013; Schulman, 2013; EINSTEIN, 2010; Weitz, 2017)*

Laag GRADE	**Mortaliteit** Er lijkt geen verschil te zijn in het risico om te overlijden tussen patiënten met een lange of korte termijn behandeling met DOACs. *Bronnen: (Agnelli, 2013; Schulman, 2013; EINSTEIN, 2010; Weitz, 2017)*

Aspirine (TAR)

Beschrijving studies

In de dubbelblinde studie van Becattini (2012) werden patiënten met de allereerste niet-uitgelokte VTE, die 6 tot 18 maanden behandeling met orale anticoagulantia hadden ondergaan, willekeurig toegewezen aan aspirine, 100 mg per dag (n=205) of placebo (n=197) gedurende 2 jaar, met de mogelijkheid tot verlenging van de studiebehandeling. De primaire uitkomstmaten waren recidief VTE en bloedingen.

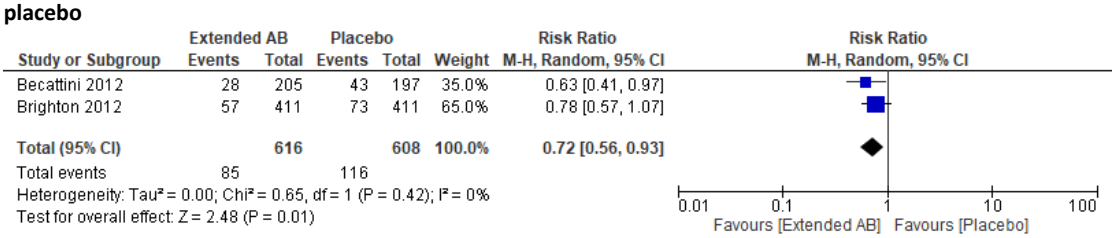
In de RCT van Brighton (2012) werden patiënten die een initiële antistollingstherapie (≤ 26 weken of > 26 weken) hadden voltooid na een eerste episode van niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie, willekeurig toegewezen aan aspirine, 100 mg per dag (n=411), of placebo (n=411) gedurende maximaal 4 jaar (minimaal 2 jaar). De primaire uitkomstmaat was een recidief VTE.

Resultaten

Recidief VTE

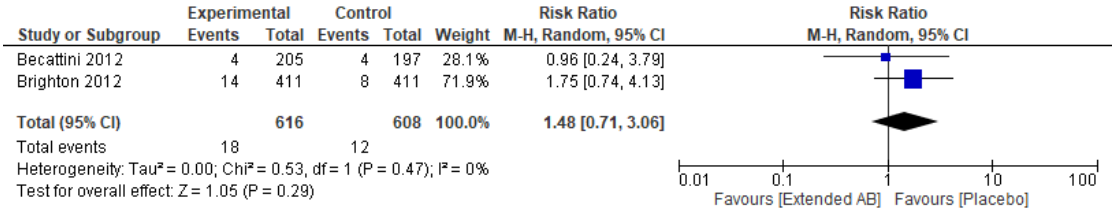
Een verlengde behandeling met aspirine (100mg) leidt tot een klinisch relevant lagere kans (28%) op recidief VTE in vergelijking met placebo (RR 0,72 (95%BI: 0,56 tot 0,93), zie figuur 4.5) (Becattini, 2012; Brighton, 2012).

Figuur 4.5 Kans op recidief VTE bij verlengde behandeling met aspirine (6-18 maanden) vergeleken met placebo



Ernstige bloedingen
Verlengde behandeling met aspirine (100mg, gedurende 2 jaar) leidt tot een enigszins verhoogde kans op ernstige bloedingen in vergelijking met placebo (RR 1,48 (95%BI: 0,71 tot 3,06), zie figuur 4.6) (Becattini, 2012; Brighton, 2012).

Figuur 4.6 Kans op ernstige bloedingen bij verlengde behandeling met aspirine (2 jaar) vergeleken met placebo



Mortaliteit
In de studie van Becattini (2012) zijn 6 patiënten in de aspirine-groep (2,9%) en 5 patiënten in de placebogroep (2,5%) overleden gedurende de 24 maanden durende behandelperiode. Brighton (2012) rapporteerde 16 (3,9%) sterfgevallen in de aspirine-groep en 18 (4,3%) in de placebogroep.

Bewijskracht van de literatuur
De bewijskracht voor de uitkomstmaat **recidief VTE** is met één niveau verlaagd naar redelijk vanwege het kleine aantal studies. De bewijskracht voor **ernstige bloedingen** is met één niveau verlaagd naar redelijk, vanwege imprecisie (breed betrouwbaarheidsinterval en laag aantal events). De bewijskracht voor **mortaliteit** is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege imprecisie (laag aantal events).

Conclusies - TAR

Redelijk GRADE	**Recidief VTE** Het risico op een recidief VTE lijkt verlaagd te zijn bij een lange termijn behandeling met aspirine vergeleken met een placebo. *Bronnen: (Becattini, 2012; Brighton, 2012)*

Redelijk GRADE	**Ernstige bloedingen** Het risico op een ernstige bloeding is enigszins verhoogd voor patiënten die een lange termijn behandeling met aspirine krijgen vergeleken met een placebo. *Bronnen: (Becattini, 2012; Brighton, 2012)*

Laag GRADE	**Mortaliteit** Er lijkt geen verschil te zijn in het risico om te overlijden tussen patiënten met een lange behandeling met aspirine of een placebo. *Bronnen: (Becattini, 2012; Brighton, 2012)*

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling
Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs
Uit de literatuuranalyse kunnen we concluderen dat een langdurige behandeling met antistolling lijkt te resulteren in een klinisch relevante vermindering van recidief VTE, ten opzichte van een kortdurende behandeling. Dit geldt voor behandeling met een VKA, DOACs

en aspirine. Vergeleken met placebo, werden er in de studies naar DOAC en VKA de grootste vermindering van een recidief VTE gezien. Echter, een langdurige behandeling met antistolling lijkt, met uitzondering van apixaban, ook te leiden tot een verhoogd risico op ernstige bloedingen, ten opzichte van een kortdurende behandeling. Dit verschil is klinisch relevant voor een langdurige behandeling met een VKA en DOAC. Langdurige behandeling met aspirine lijkt te leiden tot een niet-klinisch relevante vermeerdering van risico op ernstige bloedingen. Langdurige behandeling met antistolling lijkt geen invloed te hebben op mortaliteit 'door alle oorzaken'. Dit geldt voor behandeling met een VKA, DOACs en aspirine.

De optimale behandelingsduur na acute VTE is van verschillende factoren afhankelijk. Tijdens behandeling is het optreden van recidief VTE erg laag (Boutitie, 2011). Daartegenover staat het risico op ernstige bloedingen tijdens gebruik van VKA van 3% per jaar (Iorio, 2010). Dit risico is lager bij gebruik van DOACs (van de Hulle, 2014). Het risico van recidief VTE na het stoppen van behandeling bedraagt 30% na vijf jaar en hangt niet af van de initiële duur van behandeling, mits deze tenminste drie maanden is gegeven (Prandoni, 2007; Middeldorp, 2014; Couturaud 2015). Wel is het risico van recidief VTE verhoogd bij een behandeling korter dan drie maanden (Boutitie, 2011). Zodoende is het advies om een idiopathische VTE gedurende tenminste drie maanden te behandelen. Na de eerste drie maanden behandeling dient een individuele afweging gemaakt te worden van het bloedingsrisico. Om een inschatting te maken van het bloedingsrisico kan gebruik worden gemaakt van tabel 4.7. Tabel 4.7 is met kleine aanpassingen overgenomen uit de ACCP-richtlijn uit 2012. Tabel 4.7 geeft tevens een vergelijking van de ACCP-tabel en een andere bloeding risicoscores, de VTE-BLEED score.

In de ACCP-richtlijn werd een onderverdeling gemaakt in laag of hoog bloedingsrisico op basis van het aantal risicofactoren. De werkgroep is van mening dat deze indeling onvoldoende onderbouwd is en niet gevalideerd. Het is wel aannemelijk dat het bloedingsrisico toeneemt met het aantal aanwezige risicofactoren. Deze tabel is een hulpmiddel voor de arts om de afweging om antistolling te continueren, namelijk de balans tussen kans op recidief trombose bij stoppen en kans op bloeding bij continueren van antistolling, beter te maken. Bij een hoog risico op bloedingen kan worden overwogen om de antistollingsbehandeling te staken. Bij het gebruik van deze tabel moet worden opgemerkt dat patiënten met een hoog bloedingsrisico (bijvoorbeeld gemetastaseerde maligniteit (2 RF)) vaak ook een verhoogd risico hebben op een recidief trombose bij staken van de antistolling. Het blijft dus een afweging van de arts per individuele patiënt en de beslissing zal in samenspraak met de patiënt worden genomen. Indien de antistollingsbehandeling wordt voortgezet, verdient het de aanbeveling om ieder jaar een heroverweging te maken.

De ACCP risico tabel is een opsomming van risicofactoren voor bloeden die de ACCP richtlijn commissie heeft geïdentificeerd in de bestaande literatuur (Klok, 2020). Dit is dus niet een score die als zodanig ontwikkeld is. In de ACCP richtlijn wordt uitgegaan van een 'laag' risico als geen van de risicofactoren aanwezig is, een 'intermediair' risico als 1 risicofactor aanwezig is en een 'hoog' risico als twee of meer risicofactoren aanwezig zijn. De VTE-BLEED score is ontwikkeld in patiënten uit de RE-COVER studies, waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine in patiënten met veneuze trombo-embolie. De score is ontwikkeld om ernstige bloedingen te voorspellen tijdens 'chronische' antistollingsbehandeling. Van beide scores is aangetoond dat patiënten in de hoge risico categorieën inderdaad een hoger risico op bloedingen hebben, zowel in trialverband als in de klinische praktijk, en voor patiënten die worden behandeld met verschillende DOACs. Absolute risico's zijn moeilijk tot niet te destilleren uit de literatuur. In de regel hebben patiënten in de hoog risico categorie

een 2-3 keer verhoogd risico op bloedingen ten opzichte van patiënten in de laag risico categorie. De ACCP-risicotabel en VTE-BLEED zijn nooit in studieverband gebruikt om behandelbeslissingen te maken. Daarom kunnen geen van beide gebruikt worden om voortgezette antistolling te onthouden aan patiënten in de hoog risico categorie. De ACCP-risicotabel en VTE-BLEED kunnen een algemene indruk geven van het risico op bloedingen, en zijn daarnaast nuttig om moduleerbare risicofactoren te identificeren, zoals bijvoorbeeld hypertensie, die dan behandeld kunnen worden om het risico op een bloeding te verlagen (Klok, 2020).

Tabel 4.7 Risicofactoren voor bloedingen (naar ACCP-richtlijn en VTE-BLEED score)

	ACCP risico tabel	VTE-BLEED (Klok, 2018)
Leeftijd ≥60 jaar		1,5 punten
Leeftijd >65 jaar	1	
Leeftijd >75 jaar	1	
Eerdere bloeding	1	1,5 punten
Actieve kanker	1	2 punten
Gemetastaseerde kanker	1	
Nierinsufficientie (eGFR < 60 ml/min	1	1,5 punten
Leverfalen	1	
Trombocytopenie	1	
Eerder herseninfarct	1	
Diabetes	1	
Anemie	1	1,5 punten
Gebruik plaatjesremmers	1	
Slechte controle antistolling	1	
Comorbiditeit en afgenomen vitaliteit	1	
Recent trauma of operatie	1	
Frequent vallen	1	
Alcohol abusus	1	
NSAID gebruik	1	
Man met ongecontroleerde hypertensie (systole > 160 mm Hg)		1 punt
Risicoclassificatie		
Laag risico	0 risicofactoren	<2 punten
Intermediair risico	1 risicofactor	
Hoog risico	≥2 risicofactoren	≥2 punten

Bij een recidief VTE is het risico van een nieuwe VTE na het wederom staken van antistolling hoog. Onderzoek heeft laten zien dat het risico niet beïnvloed wordt door het interval tussen de twee episodes (Van der Hulle, 2015). Het advies na een tweede idiopathische VTE is dan ook eenduidig: continueren van antistollingstherapie.

Bij een idiopathische VTE is het recidief risico op VTE hoog, wat voor de werkgroep de reden is om antistolling voor langer dan 3 maanden te adviseren. Dit is onafhankelijk van een (mogelijke) onderliggende erfelijke trombofiliefactor. Het beleid om niet te testen op erfelijke trombofiliefactoren blijft van kracht. Ook het testen op antifosfolipiden antistoffen is met betrekking tot de vraagstelling van duur van antistolling niet zinvol bij een VTE, omdat dit op zich niet de behandelduur zal beïnvloeden. Bepalen van antifosfolipiden antistoffen is wel aangewezen indien een (voortgezette) behandeling met DOACs wordt overwogen (*zie ook module antifosfolipiden en antistolling).*

<u>Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)</u>
Het doel van een langdurige behandeling met antistolling na het doormaken een VTE is het voorkomen van een recidiverende VTE. Het voordeel van deze behandeling voor de patiënt is dat de kans op recidief trombose afneemt. Een mogelijk nadeel van langdurige

behandeling met antistolling is de toegenomen kans op bloedingen. Het is belangrijk om de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt te bespreken. Handreikingen hiervoor zijn te vinden in de module over communicatie met de patiënt (link: https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten) en middels de consultaart Trombose of Longembolie (https://consultkaart.nl/wp-content/uploads/2017/03/FMS_ck_trombose-longembolie_vdef3.pdf).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
De bewijskracht en de overwegingen komen veelal overeen met de vorige richtlijn (2016) en daarom worden er geen problemen verwacht met betrekking tot aanvaardbaarheid en implementatie.

Aanbevelingen
Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Patiënt dient na initiële behandeling behandeld te worden met een DOAC of VKA daar er met die medicamenten de meeste ervaring is en de beste studie resultaten zijn. De duur van de behandeling is afhankelijk van meerdere factoren. Hierbij speelt de wens van de patiënt een belangrijke rol, maar het lijkt duidelijk dat een langdurige behandeling met een DOAC of VKA effectiever is dan een kortdurende behandeling. Een langdurige behandeling brengt wel meer risico met zich mee dat er een bloeding optreedt. Dit geldt niet voor apixaban. Deze bloedingen lijken echter niet levensbedreigend omdat het risico op overlijden tussen patiënten met een DOAC/VKA versus placebo niet duidelijk verschillen. Het gaat dan om patiënten met een 1e presentatie van een VTE.

Aanbevelingen

- Behandel patiënten met een eerste episode van VTE **na een tijdelijke risicofactor** gedurende drie maanden met antistollingstherapie.

- Behandel patiënten met een eerste episode van **idiopathische** VTE gedurende tenminste drie maanden met antistollingstherapie. Continueer behandeling na 3 maanden, tenzij een hoog bloedingsrisico aanwezig is. Bij deze beslissing dient de patiënt nadrukkelijk betrokken te worden.
- Behandel patiënten met een eerste episode van een idiopathische VTE en een te hoog bloedingsrisico gedurende drie maanden met antistollingstherapie.
- Bij gebruik van apixaban en rivaroxaban kan worden overwogen om de dosering na 6 maanden aan te passen naar een lagere dosering.
- Indien de behandeling wordt voortgezet, wordt geadviseerd om ieder jaar een heroverweging te maken.

- Behandel patiënten met een **recidief (idiopathisch of uitgelokte) VTE levenslang** met antistollingstherapie.
- Behandel patiënten met een hoog bloedingsrisico en een recidief VTE ten minste gedurende drie maanden met antistollingstherapie.

- Geef bij het continueren van behandeling van VTE orale antistollingstherapie (DOAC en/of VKA) en niet acetylsalicylzuur. Alleen bij een contra-indicatie voor orale antistollingstherapie (bijvoorbeeld ernstige bloeding) kan overwogen worden om (langdurig) acetylsalicylzuur te geven, als patiënten geen contra-indicatie tegen acetylsalicylzuur hebben.

Literatuur

Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al., Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368(8):699-708.

Andreozzi, G. M., Bignamini, A. A., Davì, G., Palareti, G., Matuška, J., Holý, M., ... & Andrei, L. D. (2015). Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Circulation, 132(20), 1891-1897.

Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;366(21):1959-1967.

Boutitie FP, Schulman S, Agnelli G, et al. Influence of preceding duration of anticoagulant therapy and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping therapy: analysis of individual participant's data from seven trials. BMJ. 2011;342:d3036.

Bradbury, C., Fletcher, K., Sun, Y., Heneghan, C., Gardiner, C., Roalfe, A., ... & Hobbs, F. R. (2020). A randomised controlled trial of extended anticoagulation treatment versus standard treatment for the prevention of recurrent venous thromboembolism (VTE) and post-thrombotic syndrome in patients being treated for a first episode of unprovoked VTE (the ExACT study). British Journal of Haematology, 188(6), 962-975.

Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;367(21):1979-1987.

Buller HR, Edoxaban versus warfarin for venous thromboembolism. N Engl J Med, 2014;370(1):80-1.

Couturand F, Sanchez O, Pernod G, et al. Two years versus six months of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked pulmonary embolism. The PADIS-PE randomized clinical trial. JAMA 2015,314;31-40.

Couturaud, F., Pernod, G., Presles, E., Duhamel, E., Jego, P., Provost, K., ... & Bressollette, L. (2019). Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. haematologica, 104(7), 1493-1501.

Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. J Am Heart Assoc. 2014;3(1):e000467.

Einstein Investigators. (2010). Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. New England Journal of Medicine, 363(26), 2499-2510.

ESC Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), Konstantinides SV, Torbicki A, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J, 2014.

Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study.J Thromb Haemost. 2015 Jun;13(6):1028-35. doi: 10.1111/jth.12923. Epub 2015 May 10)

Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. Arch Intern Med. 2010;170(19):1710-1716.

de Jong, L. A., Gout-Zwart, J. J., Stevanovic, J., Rila, H., Koops, M., Huisman, M. V., & Postma, M. J. (2018). Extended treatment with apixaban for venous thromboembolism

prevention in the Netherlands: clinical and economic effects. TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis, 2(3), e315.
Kämpfen P, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, Osterwalder J, Frauchiger B, Matter CM, Kucher N, Cornuz J, Banyai M, Egloff M, Aschwanden M, Bounameaux H, Rodondi N, Aujesky D. Risk of falls and bleeding in elderly patients with acute venous thromboembolism. J Intern Med. 2014 Oct;276(4):378-86.
Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., ... & Moores, L. (2016). Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest, 149(2), 315-352.
Klok, F. A., & Huisman, M. V. (2020). How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 135(10), 724-734.
Klok, F. A., Barco, S., & Konstantinides, S. V. (2018). Evaluation of VTE-BLEED for predicting intracranial or fatal bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. European Respiratory Journal, 51(4).
Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. N Engl J Med. 2003 Jul 10;349(2):146-53.)
Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2014;8:CD001367.
Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al., D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 2006;355(17):1780-1789.
Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. Thromb Haemost. 2000;84(5):805-810.
Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica. 2007;92(2):199-205.
Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. CMAJ. 2008;179:417-426.
Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. , Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368(8):709-718.
Van der Hulle, T., Kooiman, J., Den Exter, P. L., Dekkers, O. M., Klok, F. A., & Huisman, M. V. (2014). Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 12(3), 320-328.
Van der Hulle T, Tan M, den Exter PL, et al. Recurrence risk after anticoagulant treatment of limited duration for late, second venous thromboembolism. Haematologica. 2015;100(2):188-93.
Weitz, J. I., Lensing, A. W., Prins, M. H., Bauersachs, R., Beyer-Westendorf, J., Bounameaux, H., ... & Freitas, M. C. (2017). Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. New England Journal of Medicine, 376(13), 1211-1222.

Bijlagen bij module 4

Evidence tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Middeldorp et al, 2014 (individual study characteristics deduced from Middeldorp et al, 2014)	SR and meta-analysis of 11 RCTs, waarvan zes trials geen data leveren voor deze analyse *Literature searched up to Oct 2013* **A**: Agnelli, 2001 **B**: Agnelli, 2003 **C**: Eischer, 2009 **D**: Kearon, 1999 **E:** Ridker, 2003 Study design: **A:** open-label RT **B:** open-label RT **C:** open-label RT **D:** double-blinded RCT **E:** double-blinded RCT Setting and Country:	Inclusion criteria SR: randomization, objectively confirmed VTE patients, comparing different durations of VKA treatment, outcome recorded recurrent VTE, major bleeding events and mortality, blinded outcome assessment *5 studies included* Important patient characteristics at baseline: N, mean age **A**: 267 patients, 67 (SD 7) yrs	Initial treatment duration; intervention: **A**: 3 months; VKA for 9 months **B**: 3 months; VKA for 3 months (PE with transient risk factors) or VKA for 9 months (idiopathic PE) **C**: 6 months; VKA for 2 years **D**: 3 months; VKA for 2 years **E**: Median 6.5 months; VKA indefinitely	Initial treatment duration; control: **A**: 3 months; discontinue VKA **B**: 3 months; discontinue VKA **C**: 6 months; discontinue VKA **D**: 3 months; discontinue VKA **E**: Median 6.5 months; discontinue VKA	End-point of follow-up; average: **A**: 37 months **B**: 33 months **C**: 37 months **D**: 34 months **E**: 25 months For how many participants were no complete outcome data available? n (%) **A:** 0 (0%) **B**: 0 (0%) **C**: 0 (0%) **D**: 0 (0%) **E**: 0 (0%)	Long VKA treatment versus short, period from cessation of VKA in short arm until VKA cessation in long arm Outcome measure-1 Defined as recurrent VTE Effect measure: RR (95% CI): **A**: 0.36 (0.12, 1.11) **B**: 0.16 (0.02, 1.34) **C:** 1.00 (0.16, 6.30) **D**: 0.06 (0.01, 0.45) **E**: 0.38 (0.21, 0.68) Pooled effect (fixed effects model): 0.30 (95% CI 0.19 to 0.48) favoring long duration of VKA treatment Heterogeneity I^2=20.4%, p=0.285 Outcome measure-2 Defined as major bleeding events Effect measure: RR (95% CI):	Authors concluded that treatment with VKA strongly reduces the risk of recurrent VTE for as long as they are used. However, the absolute risk of recurrent VTE declines over time, although the risk for major bleeding remains. Thus, they conclude that the efficacy of VKA administration decreases over time since the index event. **Level of evidence: GRADE** MODERATE* Long versus short period Effect on recurrence of VTE VERY LOW** Long versus short period Effect on major bleeding events LOW*** Long versus short period Effect on mortality

	A: Italy; 10 anticoagulant clinics **B:** Italy; 19 hospitals **C:** Austria and Sweden; 13 hospitals **D:** Canada and United States; 13 hospitals **E:** Canada and United States; 52 hospitals <u>Source of funding:</u> (commercial / non-commercial / industrial co-authorship) **A:** Unclear **B:** Unclear **C:** Non-commercial **D:** Commercial **E:** Commercial	**B**: 326 patients, 62 (SD 16) yrs **C**: 34 patients, 53 (SD 17) yrs **D:** 162 patients, 59 (SD 16) yrs **E:** 508 patients, median 53 yrs <u>Male sex, n (%)</u>: **A**: 154 (58%) **B**: 132 (40%) **C**: 11 (32%) **D:** 98 (60%) **E:** 268 (53%)				**A**: 3.97 (0.45, 35.06) **C:** 3.00 (0.13, 68.84) **D**: 7.35 (0.39, 140.05) **E**: 2.48 (0.49, 12.67) Pooled effect (fixed effects model): 3.51 (95% CI 1.17 to 10.56) favoring short duration of VKA treatment Heterogeneity p=0.932 <u>Outcome measure-3</u> Defined as mortality Effect measure: RR (95% CI): **D**: 0.35 (0.04, 3.30) **E**: 0.50 (0.15, 1.63) Pooled effect (fixed effects model): 0.46 (95% CI 0.16 to 1.30) favoring long duration of VKA Heterogeneity p=0.788	*Downgraded 1 point because of study design (half were open-label RT) **Downgraded 1 point due to study design, 2 points due to imprecision (wide confidence interval and small number of events) **Downgraded 2 points due imprecision (wide confidence interval and small number of events) <u>SUBGROUP analyse</u> 1. Idiopathic VTE patients Outcome: Recurrence VTE **A**: 0.36 (0.12, 1.11) **B**: Not estimable **D**: 0.06 (0.01, 0.45) **E**: 0.38 (0.21, 0.68) Pooled effect (fixed effects model): 0.29 (95% CI 0.18 to 0.48) favoring long duration of VKA treatment Heterogeneity p=0.206 Outcome: Major bleeding **A**: 3.97 (0.45, 35.06)

							D: 7.35 (0.39, 140.05) **E**: 2.48 (0.49, 12.67) Pooled effect (fixed effects model): 3.59 (95% CI 1.11 to 11.63) favoring short duration of VKA treatment Heterogeneity p=0.806 Outcome: Mortality **D**: 0.35 (0.04, 3.30) **E**: 0.50 (0.15, 1.63) Pooled effect (fixed effects model): 0.46 (95% CI 0.16 to 1.30) favoring long duration of VKA Heterogeneity p=0.788 2. Patients ≥2 VTE No data available 3. Cancer patients No data available 4. Treatment with aspirin No data available
Andreozzi, 2015 SURVET study	Type of study: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Inclusion criteria: patients of ≥18 years of age with a documented first-ever	Describe intervention treatment for 2 years with oral sulodexide (2×250–lipasemic unit capsules twice daily)	Describe control Matching placebo (after initial treatment for 3 – 12 months)	Length of follow-up: 24 months Loss-to-follow-up: Intervention: 5 (1.6%) Reasons (describe) - 3 Withdrew consent	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Recurrent VTE**	

	Setting and country: multicenter, multinational (Europe) Funding and conflicts of interest: The study was financed by Alfa Wassermann, manufacturer of Sulodexide. Dr Andreozzi received consultancy fees or lecture grants from Mediolanum Farmaceutici, Alfa Wassermann, and Laboratorios Elmor. Drs Bignamini and Davì received consultancy fees from Bayer Healthcare and Alfa Wassermann. Dr Palareti received consultancy	unprovoked proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism treated with VKA for 3 to 12 months. <u>Exclusion criteria</u>: - patients with persistent pulmonary hypertension after pulmonary embolism - those with solid neoplasm or blood disease - those with anti-phospholipid antibody syndrome or antithrombin congenital deficit, - patients with New York Heart Association class III to IV cardiorespiratory failure	(after initial treatment for 3 – 12 months)		- 2 lost to follow-up Control: 10 (3.2%) Reasons (describe) - 7 Withdrew consent - 3 lost to follow-up <u>Discontinued intervention:</u> Intervention: 23 - 9 Spontaneously withdrew - 7 adverse events - 4 withdrawn by the Investigator - 1 Died for reasons other than VTE - 2 uncompliance Control: 19 - 7 Spontaneously withdrew - 3 adverse events - 5 withdrawn by the Investigator - 3 Died for reasons other than VTE - 1 uncompliance	Intervention: 15/307 (4.9%) Control: 30/308 (9.7%) hazard ratio, 0.49; 95% CI, 0.27–0.92; P=0.02. The analysis adjusted for age, sex, index event (pulmonary embolism or deep vein thrombosis), country, duration of exposure to VKA, and delay between the end of VKA treatment: adjusted hazard ratio, 0.45; 95% CI, 0.24–0.84; P=0.01. **Hemorrhagic Complications** There were no episodes of major bleeding. Clinically relevant, nonmajor bleeding occurred in 2/307 patients who received sulodexide (occasional nose bleeding in 1 patient, and 2 episodes of bleeding after evacuation in the other) and in 2/308 patients who received placebo (occasional events of rectal bleeding in 1 patient, and a	

	fees from Alfa Wassermann and Daiichi-Sankyo, as well as lecture fees from Werfen Group and Stago. Dr Sokurenko received lecture grants from Alfa Wassermann and Sanofi. The other authors report no conflicts.	- patients with known hypersensitivity to glycosaminoglycans. – lactating or pregnant women N total at baseline: Intervention: 307 Control: 308 Important prognostic factors[2]: *For example age ± SD:* *I: 55.7±14.1* *C: 55.9±14.4* *Sex:* *I: 57% M* *C: 50% M* Groups comparable at baseline				dysfunctional uterine bleeding in the other). The hazard ratio for clinically relevant bleeding was 0.97 (95% CI, 0.14–6.88; P=0.98). **Mortality** Death occurred in 1 patient in the sulodexide group (as a result of stroke) and 3 patients in the placebo group (1 as a result of lower-limb ischemia, and 2 resulting from acute coronary syndrome).	
Couturaud, 2015 PADIS-PE study	Type of study: Randomized, double-blind trial Setting and country:	Inclusion criteria: - patients aged 18 years or older who experienced a first episode of	Describe intervention Warfarin (2 mg and 5 mg), 18 months (after initial treatment for 6 months)	Describe control Matching placebo, 18 months (after initial treatment for 6 months)	Length of follow-up: 24 months (median) Loss-to-follow-up: **Intervention** 4 Left study 3 Died	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Recurrent VTE** During 18mo treatment period	

	Multi-center, France Funding and conflicts of interest: The study was supported by grants from the French Department of Health, and the sponsor was the University Hospital of Brest.	symptomatic unprovoked pulmonary embolism and had been treated initially for 6 uninterrupted months with a vitamin K antagonist <u>Exclusion criteria</u>: - previously confirmed pulmonary embolism or proximal deep-vein thrombosis, - recurrent venous thromboembolism - bleeding during the initial 6-month anticoagulation - known major thrombophilia - indication for vitamin K antagonist therapy for reasons other than VTE			1 Early end of follow-up (investigator decision) 38 Discontinued intervention 3 Major bleeding 35 Other reasons 15 Left study between 18 mo and 42 mo 10 Died 3 Lost to follow-upd 2 Early end of follow-up 1 Adverse event 1 Patient decision 29 Did not attend 36-mo or 42-mo visit (early study termination) **Control** 4 Left study 2 Died 2 Early end of follow-up 1 Investigator decision 1 Withdrew consent 49 Discontinued intervention 22 Venous thromboembolism 27 Other reasons 7 Left study between 18 mo and 42 mo 4 died 1 Lost to follow-upd	Intervention: 3/184 (1.7%) Control: 25/187 (13.5%) (hazard ratio (HR), 0.15; 95%CI, 0.05-0.43; P = <0.001) <u>During the entire study period (median, 41 mo)</u> Intervention: 28 (17.9%) Control: 39 (22.1%) HR 0.69 (0.42-1.12), p=0.14 **Hemorrhagic Complications** <u>During 18mo treatment period</u> Major bleeding Intervention: 4/184 (2.2%) Control: 1/187 (0.5%) HR 3.96 (0.44-35.89) p=0.22 <u>During the entire study period (median, 41 mo)</u> Intervention: 6 (3.5%) Control: 5 (3.0%) HR 1.12 (0.34-3.71), p=0.85 **Mortality** <u>During 18mo treatment period</u>	

		- increased bleeding risk - platelet count below 100× 103/µL - major surgery planned within 18 months from randomization - life expectancy less than 18 months <u>N total at baseline</u>: Intervention: 184 Control: 187 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example age ± SD:* *I: 58.7 ±17.9* *C: 57.3 ±17.4* *Sex:* *I: 42% M* *C: 55% M* Groups comparable at baseline			2 Early end of follow-up (patient decision) 29 Did not attend 36-mo or 42-mo visit (early study termination)	Death from causes other than venous thromboembolism or major bleeding I: 2/184 (1.1%) C: 2/187 (1.1%) HR 1.32 (0.19-9.35)	

Bradbury, 2019 EXACT-study	Type of study: non-blinded, prospective, randomised controlled trial Setting and country: multi-center, United Kingdom Funding and conflicts of interest: funded by the National Institute for Health Research (NIHR)	Inclusion criteria: - patients aged ≥18 years with a first unprovoked proximal DVT or PE who had completed a minimum of three months AT (target INR 2–3 for those taking warfarin) and remained anticoagulated. Exclusion criteria: - another indication for long-term AT (e.g. atrial fibrillation) - high risk of bleeding (e.g. additional antiplatelet) - very high risk of VTE recurrence (e.g. active cancer or antiphospholipid syndrome) - life expectancy <5 years	Describe intervention (treatment/procedure/test): Extended AT for 24 months, after the initial 3 months (n=2: rivaroxaban, n=139: warfarin)	Describe control (treatment/procedure/test): Discontinued AT, after the initial 3 months	Length of follow-up: 24 months Loss-to-follow-up: Intervention: 2 (1.4%) Reasons: - Consent to use data withdrawn (n = 1) - Participant with antiphospholipid syndrome (n = 1) Control: 6 (4.5%) Reasons: - Consent to use data withdrawn (n = 4) - Participant with protein C and/or protein S or antithrombin deficiency (n = 2)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Recurrent VTE** There was a significant reduction in recurrent VTE for patients receiving extended anticoagulation (2.75 versus 13.54 events/100 patient years, adjusted hazard ratio (aHR) 0.20 (95% confidence interval (CI): 0.09 to 0.46, P < 0.001)). I: 7/139 C: 31/134 **Hemorrhagic Complications** There was a non-significant increase in major bleeding (3.54 versus 1.18 events/100 patient years, aHR 2.99 (95% CI: 0.81–11.05, P = 0.10)). I: 9/139 C: 3/134 **Mortality** Not reported	

		N total at baseline: Intervention: 139 Control: 134 Important prognostic factors[2]: *For example age ± SD:* *I: 62.2 (13.0)* *C: 63.3 (12.7)* *Sex:* *I: 67.6% M* *C: 67.2% M* Groups comparable at baseline					
Couturaud, 2019 PADIS-DVT study	Type of study: randomized controlled trial Setting and country: multicenter, France Funding and conflicts of interest: This study was supported by grants from the "Programme	Inclusion criteria: - Patients aged 18 years or older who had experienced a first episode of symptomatic unprovoked proximal deep-vein thrombosis and had been initially treated without interruption for 6	Describe intervention (treatment/procedure/test): Warfarin, 18 months	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo, 18 months	Length of follow-up: Treatment 18 months, follow-up after treatment period 24 months Loss-to-follow-up: Intervention: 0 N (%) Reasons (describe) Control: 0 N (%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Recurrent VTE** During 18mo treatment period Intervention: 0(0%) Control: 16 (29.6%) HR 0.03 (0.01 to 0.51), p<0.001 During the entire 42mo study period Intervention: 14 (36.8% Control: 17 (31.5%)	

	Hospitalier de Recherche Clinique" (French Department of Health) and the “Fondation de France”.	months with a vitamin K antagonist were eligible for inclusion. <u>Exclusion criteria</u>: - previous confirmed pulmonary embolism or proximal deep-vein thrombosis - concomitant symptomatic pulmonary embolism, - recurrent venous thromboembolism or bleeding during the initial 6 months of anticoagulation, - known major thrombophilia, - indication for vitamin K antagonist therapy for reasons other than venous thromboembolism,				HR 0.72 (0.35 to 1.46), p= 0.36 **Hemorrhagic Complications** <u>During 18mo treatment period</u> 0 <u>During the entire 42mo study period</u> Intervention: 1 (2.0%) Control: 0 (0.0%), p= 0.31 **Mortality** <u>During 18mo treatment period</u> Death from causes other than VTE or major bleeding I: 0/50 (0.0%) I: 1/54 (1.9%) HR -	

		- increased bleeding risk - life expectancy <18 months <u>N total at baseline</u>: Intervention: 50 Control: 54 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *For example age ± SD:* *I: 59.0 (17.2)* *C: 61.5 (14.5)* *Sex:* *I: 62% M* *C: 72% M* Groups comparable at baseline					
Agnelli, 2013	Type of study: randomized, double-blind study Setting and country: multicenter, international Funding and conflicts of	<u>Inclusion criteria</u>: - 18 years or older; - confirmed, symptomatic deep-vein thrombosis or pulmonary embolism (with or	Describe intervention Apixaban (2.5 mg and 5 mg, twice daily for 12 months)	Describe control Matching placebo	<u>Length of follow-up</u>: 12 months <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention 2.5mg: 114 Prematurely discontinued study treatment 1 Died 65 Had adverse event 7 Withdrew consent	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Recurrent VTE** Symptomatic recurrent venous thromboembolism or death from venous thromboembolism occurred in: C: 73/829 (8.8%)	

	interest: Funded by Bristol-Myers Squibb and Pfizer; AMPLIFY-EXT ClinicalTrials.gov number, NCT00633893	without deep-vein thrombosis); - prior treatment for 6 to 12 months with standard anticoagulant therapy or completed treatment with apixaban or enoxaparin and warfarin as participants in the AMPLIFY trial - if they had not had a symptomatic recurrence during prior anticoagulant therapy; - clinical equipoise about the continuation or cessation of anticoagulant therapy. <u>Exclusion criteria</u>: - contraindication to continued anticoagulant			2 Were lost to follow-up 39 Had other reasons Intervention 5mg: 129 Prematurely discontinued study treatment 3 Died 58 Had adverse event 12 Withdrew consent 4 Were lost to follow-up 52 Had other reasons Control: 188 Prematurely discontinued study treatment 9 Died 126 Had adverse event 6 Withdrew consent 8 Were lost to follow-up 39 Had other reasons	I 2.5: 14/840 (1.7%) I 5: 14/813 (1.7%) I 2.5 versus C: a difference of 7.2 percentage points; 95% CI 5.0 to 9.3) (of RR 0.19 (0.11–0.33)) I 5 versus C: a difference of 7.0 percentage points; 95% CI, 4.9 to 9.1) (of RR 0.20 (0.11–0.34)) (P<0.001 for both comparisons). I 2.5 versus I 5: 0.97 (0.46–2.02) **Hemorrhagic Complications** **Major bleeding** I 2.5: 2 (0.2) I 5: 1 (0.1) C: 4 (0.5) I 2.5 versus C: RR 0.49 (0.09–2.64) I 5 versus C: 0.25 (0.03–2.24) I 2.5 versus I 5: 1.93 (0.18–21.25) **Clinically relevant nonmajor bleeding** I 2.5: 25 (3.0) I 5: 34 (4.2) C: 19 (2.3) I 2.5 versus C: RR 1.29 (0.72–2.33)	

		therapy or if they required ongoing anticoagulant therapy, dual antiplatelet therapy, or aspirin at a dose higher than 165 mg daily. - a hemoglobin level < 9 mg/dl, - platelet count < 100,000 per ml [2] - serum creatinine level > 2.5 mg per dl (221 µmol/l) - calculated creatinine clearance of < 25 ml/minute, - alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase level > 2 times the upper limit of the normal range, - total bilirubin level > 1.5 times the upper limit				I 5 versus C: 1.82 (1.05–3.18) I 2.5 versus I 5: 0.71 (0.43–1.18) **Mortality** The rate of death from any cause was 1.7% in the placebo group, as compared with 0.8% in the 2.5-mg apixaban group and 0.5% in the 5-mg apixaban group.	

		of the normal range. <u>N total at baseline</u>: Intervention 2.5mg: 840 Intervention 5mg: 813 Control: 829 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example age ± SD:* *I1: 56.6±15.3* *I2: 56.4±15.6* *C: 57.1±15.2* *Sex:* *I1: 58.0% M* *I2: 57.7% M* *C: 56.5% M* Groups comparable at baseline					
Schulman, 2013 RE-SONATE study	Type of study: randomized, double-blind study Setting and country: multicenter, international	<u>Inclusion criteria</u>: - >18 years of age - symptomatic, proximal deep-vein thrombosis or pulmonary	Describe intervention Dabigatran (at a fixed dose of 150 mg twice daily, for 6 months)	Describe control Placebo	<u>Length of follow-up</u>: 12 months after completion of the study treatment <u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 71 patients (10.4%) 50 adverse event	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Recurrent VTE** 3 of 681 patients in the dabigatran group (0.4%) and	

	Funding and conflicts of interest: Funded by Boehringer Ingelheim	embolism that had already been treated with an approved anticoagulant for 6-18 months N total at baseline: Intervention: 681 Control: 662 Important prognostic factors[2]: *For example age ± SD:* *I: 56.1±15.5* *C: 55.5±15.1* *Sex:* *I: 56% M* *C: 55% M* Groups comparable at baseline			9 nonadherence 12 decision to stop taking the study medication Control: 99 patients (15.0%) 81 adverse event 5 nonadherence 13 decision to stop taking the study medication	37 of 662 patients in the placebo group (5.6%) (hazard ratio, 0.08; 95% CI, 0.02 to 0.25; P<0.001). **Hemorrhagic Complications** Major or clinically relevant bleeding occurred in 36/681 patients in the dabigatran group (5.3%) and 12/662 patients in the placebo group (1.8%) (hazard ratio, 2.92; 95% CI, 1.52 to 5.60). **Mortality** All deaths I: 17/1430 (1.2%) C: 19/1426 (1.3%) HR 0.90 (0.47–1.72) p=0.74	
Becattini, 2012 WARFASE -study	Type of study: randomized, double-blind study Setting and country:	Inclusion criteria: - > 18 years of age - if they had been treated for 6 to 18	Describe intervention (treatment/procedure/test): Aspirin, 100 mg once daily, for 2 years	Describe control (treatment/procedure/test): Matching placebo	Length of follow-up: 24 months Loss-to-follow-up: Intervention: 10 Withdrew consent	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Recurrent VTE** I: 28/205	

	multicenter, Italy Funding and conflicts of interest: Funded by the University of Perugia and others	months with vitamin K antagonists for first-ever, objectively confirmed, symptomatic, unprovoked proximal deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, or both. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 205 Control: 197 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *For example age ± SD:* *I: 61.9±15.3* *C: 62.1±15.1* *Sex:* *I: 65.8% M* *C: 61.9% M* Groups comparable at baseline			13 Had new indication for aspirin 3 Had new indication other than VTE for vitamin K antagonists 3 Were lost to follow-up 7 Had adverse events Control: 9 Withdrew consent 8 Had new indication for aspirin 2 Had new indication other than VTE for vitamin K antagonists 4 Were lost to follow-up 6 Had adverse events	C: 43/197 6.6% versus 11.2% per year; hazard ratio 0.58; 95% CI, 0.36 to 0.93; P = 0.02 **Hemorrhagic Complications** I: 4/205 C: 4/197 HR 0.98 (0.24–3.96), p= 0.97 **Mortality** I: 6/205 C: 5/197 HR 1.04 (0.32–3.42), p= 0.95	

Brighton, 2012 ASPIRE-study	Type of study: double-blind, randomized, placebo-controlled study Setting and country: multicenter, international Funding and conflicts of interest: Funded by National Health and Medical Research Council (Australia) and others	Inclusion criteria: - > 18 years of age - first unprovoked episode of objectively diagnosed symptomatic deep-vein thrombosis - required to have completed initial anticoagulation therapy for between 6 weeks and 24 months; Exclusion criteria: - if the first unprovoked VTE had occurred >2 years before enrollment; - if they had an indication or contraindication for the use of aspirin, other antiplatelet therapy, or a nonsteroidal	Describe intervention Aspirin, 100 mg daily, for minimum of 2 years	Describe control Placebo	Length of follow-up: Up to 4 years Loss-to-follow-up: Intervention:6 4 did not have had proximal deep vein thrombosis 1 had a provoked venous thromboembolism 1 had had a prior unprovoked venous thromboembolism Control: 6 4 did not have had proximal deep vein thrombosis 1 had a provoked venous thromboembolism 1 had an indication for long-term anticoagulation	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Recurrent VTE** I: 57/411 (4.8%) C: 73/411 (6.5%) HR 0.74 (0.52–1.05), p=0.09 **Hemorrhagic Complications** Major and clinical relevant bleeding combined I: 14/411 (1.1%) C: 8/411 (0.6%) HR 1.73 (0.72–4.11), p= 0.22 **Mortality** Death from any cause I: 16/411 (3,9%) C: 18/411 (4,3%)	

		antiinflammatory drug; - if they had an indication for continuing oral anticoagulation therapy; - if they had other medical problems that would interfere with participation in the trial or limit life expectancy. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 411 Control: 411 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *For example age ± SD:* *I: 55±16.0* *C: 54±15.8* *Sex:* *I: 55% M* *C: 54% M*					

		Groups comparable at baseline?					
EINSTEIN, 2010 (EINSTEIN - Extension study; Continued Treatment Study)	Type of study: RCT Setting and country: multicenter, international Funding and conflicts of interest: Funded by Bayer Schering Pharma and Ortho-cNeil	Inclusion criteria: - objectively confirmed, symptomatic DVT or pulmonary embolism - and had been treated for 6 to 12 months with acenocoumarol or warfarin, or rivaroxaban - and if there was equipoise with respect to the need for continued anticoagulation. Exclusion criteria: - another indication for VKA - creatinine clearance <30 ml per minute; - clinically significant liver disease (e.g., acute hepatitis,	Describe intervention Rivaroxaban (20 mg once daily) for an additional 6 or 12 months	Describe control Placebo	Length of follow-up: 6 – 12 months Loss-to-follow-up: Control: 1 1 Was excluded because informed consent was invalid	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Recurrent VTE** I: 8/602 (1.3%) C: 42/594 (7.1%) HR 0.18; 95% CI, 0.09 to 0.39; P<0.001 **Hemorrhagic Complications** Major and clinical relevant bleeding combined I: 36/602 (6.0%) C: 7/594 (1.2%) HR 5.19 (2.3–11.7) <0.001 **Mortality** Total deaths I: 1/602 (0.2%) C: 2/594 (0.3%)	

		chronic active hepatitis, or cirrhosis) or an alanine aminotransferas e level that was >3 times the upper limit of the normal range or higher; - bacterial endocarditis; - active bleeding or a high risk of bleeding, - contraindicating anticoagulant treatment; - systolic blood pressure >180 mmHg or diastolic blood pressure >110 mmHg; - childbearing potential without proper contraceptive measures, - pregnancy, or breast-feeding; - concomitant use of strong cytochrome P-					

		450 3A4 inhibitors or inducers; - participation in another experimental pharmacotherapeutic program within 30 days before screening; - a life expectancy of less than 3 months. <u>N total at baseline</u>: Intervention: 602 Control: 594 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example age ± SD:* *I: 58.2±15.6* *C: 58.4±16* *Sex:* *I: 59% M* *C: 57% M* Groups comparable at baseline					

Weitz, 2017 EINSTEIN CHOICE study	Type of study: randomized, double-blind study Setting and country: multicenter, multinational Funding and conflicts of interest: Funded by Bayer Pharmaceuticals	Inclusion criteria: - > 18 years of age - had objectively confirmed, symptomatic proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism; - had been treated for 6 to 12 months with an anticoagulant agent, including a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant agent such as dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban; - and had not interrupted therapy for more than 7 days before randomization Exclusion criteria: -	Describe intervention (treatment/procedure/test): Rivaroxaban (at doses of 20 mg or 10 mg), once daily, for up to 12 months	Describe control (treatment/procedure/test): Aspirin, 100 mg once daily	Length of follow-up: Loss-to-follow-up:	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): **Recurrent VTE** I 20mg: 17/1107 (1.5%) I 10mg: 13/1127 (1.2%) C: 50/1131 (4.4%) HR 20mg versus C: 0.34; 95%CI 0.20 to 0.59; HR 10mg versus C: 0.26; 95% CI, 0.14 to 0.47; P<0.001 for both comparisons **Major bleeding** I 20mg: 6/1107 (0.5%) I 10mg: 5/1127 (0.4%) C: 3/1131 (0.3%) HR 20mg versus C: 2.01, 95%CI (0.50–8.04), p= 0.32 HR 10mg versus C: 1.64, 95%CI (0.39–6.84), p= 0.50 **Mortality** Death from any cause I 20mg: 8/1107 (0.7) I 10mg: 2/1127 (0.2)	

		contraindication to continued anticoagulant therapy - if they required extended anticoagulant therapy at therapeutic doses or antiplatelet therapy. - a calculated creatinine clearance of <30 ml per minute or hepatic disease associated with a coagulopathy. <u>N total at baseline</u>: I 20mg: 1107 I 10 mg: 1127 C: 1131 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *For example age ± SD:* *I 20mg: 57.9±14.7*				C: 7/1131 (0.6)	

		I 10mg: 58.8±14.7 *C: 58.8±14.7* *Sex:* *I 20mg: 54.4% M* *I 10mg: 55.0% M* *C: 56.9% M* Groups comparable at baseline					

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study **First author, year**	**Appropriate and clearly focused question?1** **Yes/no/unclear**	**Comprehensive and systematic literature search?2** **Yes/no/unclear**	**Description of included and excluded studies?3** **Yes/no/unclear**	**Description of relevant characteristics of included studies?4** **Yes/no/unclear**	**Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?5** **Yes/no/unclear/notapplicable**	**Assessment of scientific quality of included studies?6** **Yes/no/unclear**	**Enough similarities between studies to make combining them reasonable?7** **Yes/no/unclear**	**Potential risk of publication bias taken into account?8** **Yes/no/unclear**	**Potential conflicts of interest reported?9** **Yes/no/unclear**
Middeldorp et al, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	Yes

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation[1]	Bias due to inadequate concealment of allocation?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up?[5] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis?[6] (unlikely/likely/unclear)
Andreozzi, 2015	Allocation 1:1 ratio based on a computer-generated randomization list in blocks of 4 produced by an independent operating unit.	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Couturaud, 2015	Patients were randomized using a central computerized Internet-based system. Using a computer algorithm, an independent statistician generated the assignment list in randomly permuted blocks of 4 or 6, with stratification by center	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Bradbury, 2019	Randomisation was performed within the	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	web-based computerised clinical case report form. The software used random blocks randomisation (block size of 4) stratified by diagnosis (DVT or PE).							
Couturaud, 2019	Patients were randomized using a central computerized Internet-based system. Using a computer algorithm, an independent statistician generated the assignment list in randomly permuted blocks of 4 or 6, with stratification by center	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Agnelli, 2013	Randomization was performed with the use of an interactive voice-response system	Unlikely	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Schulman, 2013	Randomization was performed with the use of an interactive voice-response system	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Becattini, 2012	Not described	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Brighton, 2012	Randomization was performed through a central Web-based randomization system	Unlikely	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Einstein, 2010	patients were randomly assigned with the use of a computerized voice–response system, with stratification by country	Unlikely	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Weitz, 2017	Randomization with a block size of six was performed with the use of an interactive voice-response system and was stratified according to the index diagnosis (deep-vein thrombosis or pulmonary embolism) and country.	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Exclusietabel

1e ronde: op basis van selectie door werkgroeplid
2de ronde: op basis van artikel
3de ronde: op basis van het lezen van fulltext

Systematische reviews en RCTs

Nummer in search	Auteur, jaartal	Inclusie/Exclusie	Reden van exclusie
Reviews			
1	Wu, 2015	Inclusie (systematisch gezocht tot sept 2014); 2de ronde: inclusie; 3de ronde: exclusie	Vergeleken met trials geïncludeerd in Middendorp et al hebben geen duur van behandeling met elkaar vergeleken of het was niet af te leiden
4	Akl, 2014	Exclusie	Twee lange-termijn behandelingen worden met elkaar vergeleken
5	Alotaibi, 2014	Twijfel; 2de ronde: exclusie	Vergelijking tussen DOACS
6	Becattini, 2014	Inclusie; 2de ronde: exclusie	Niet systematisch gezocht
7	Blickstein, 2014	Exclusie	Betreft een Cochrane protocol
9	Carrier, 2014	Inclusie (systematisch gezocht tot april 2014); 2de ronde: inclusie; 3de ronde: exclusie	Vergelijking tussen behandelingen en niet met placebo voor mogelijke duur van behandeling
11	Castellucci, 2014	Inclusie (systematisch gezocht tot februari 2014); 2de ronde: exclusie	Verschillende types medicatie worden met elkaar vergeleken niet de duur van behandeling
18	Donadini, 2014	Exclusie	RVO als mogelijk risico factor voor een recidief
23	Harel, 2014	Inclusie (systematisch gezocht tot maart 2013); 2de ronde: exclusie	CKD patiënten en vergelijking van medicatie en niet duur van behandeling
27	Lang, 2014	Exclusie	Vergelijking tussen DOACs en warfarine
30	Larsen, 2014	Inclusie (semi-systematisch gezocht tot april 2014); 2de ronde: exclusie	Vergelijking van medicaties en niet duur van behandeling
43	Vallakati, 2014	Exclusie	Conference abstract
44	Van der Hulle, 2014	Inclusie (systematisch gezocht tot mei 2014); 2de ronde: exclusie	Vergelijking tussen medicaties (geen placebo) en geen duur van behandeling
45	Van der Hulle, 2014	Inclusie (systematisch gezocht tot oktober 2013); 2de ronde: exclusie	Vergelijking van medicatie en niet duur van behandeling
46	Van Es, 2014	Twijfel, mogelijk een beschrijvende review; 2de ronde: exclusie	Niet systematisch gezocht
53	Yang, 2014	Exclusie	Switchen naar een ander middel
62	Becattini, 2013	Inclusie; 2de ronde: exclusie	Geïncludeerde trials worden ook meegenomen in artikel door Wu, 2015
67	Castellucci, 2013	Inclusie (systematisch gezocht tot ongeveer mei 2013); 2de ronde: inclusie: 3de ronde: exclusie	Alle relevante geïncludeerde artikelen zijn ook meegenomen in Wu, 2015 en OR berekend ipv RR
99	Tan, 2013	Exclusie	Alleen gekeken naar eerste drie maanden behandeling in patiënten met UEDVT
104	Adam, 2012	Exclusie	DOACs vergeleken met warfarine
118	Janakiram, 2012	Exclusie	Voorspellende waarde van RVO
120	Les, 2012	Twijfel, mogelijk niet systematisch gezocht; 2de ronde: exclusie	Niet systematisch gezocht en focus op APS patiënten
135	Boutitie, 2011	Inclusie; 2de ronde	Niet systematisch gezocht

165	Baglin, 2010	Exclusie	Niet gekeken naar duur van behandeling
169	Carrier, 2010	Inclusie (systematisch gezocht tot september 2008); 2de ronde: inclusie; 3de ronde: exclusie	Gaat om initiële behandeling direct na VTE event
177	Douketis, 2010	Exclusie	Usefulness of D-dimer testing
RCT			
394	Becattini, 2012	Exclusie	Trial al geïncludeerd in systematische review
410	Di, 2012	Exclusie	Patiënten met thromboflebitis
498	Hamadah, 2011	Exclusie	Baseline imaging versus geen baseline imaging

Trials geïncludeerd in review van Wu en Middeldorp en toevoeging van studieselectie gepubliceerd na september 2014

Nummer in search	Auteur, jaartal	Inclusie/Exclusie	Reden van exclusie
Trials gepubliceerd na sept 2014			
238	Khan, 2015	Exclusie	Cohort studie
239	Prins, 2015	Exclusie	Uitkomst: patiënt satisfaction
240	Yinon, 2015	Exclusie	Populatie: zwangere vrouwen en uitkomst: niveau van bloedwaarde
241	Zahir, 2015	Exclusie	Reversal v. ?
242	Onbekend, 2014	Exclusie	Populatie: patiënten met acute coronair syndroom
243	Ageno, 2014	Exclusie	Populatie: Patiënten met trombose in de milt & niet systematisch gezocht
244	Ageno, 2014	Exclusie	Studie protocol
245	Amin, 2014	Exclusie	Kosten analyse
246	Amin, 2014	Exclusie	Kosten analyse
247	Asrar, 2014	Exclusie	Populatie: Patiënten met ateriele trombose
248	Bergmeijer, 2014	Exclusie	Studie protocol
249	Bonaca, 2014	Exclusie	Uitkomst: stent trombose
250	Bounameaux, 2014	Exclusie	Populatie: Patiënten met atrium fibrilleren
Trials geïncludeerd door Wu			
	EINSTEIN, 2010	Exclusie	Twee opties van duur van behandeling binnen één arm

Zoekverantwoording

UitgangsvraagL Hoelang dient antistollingsbehandeling na een VTE te worden gecontinueerd?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 21-1-2020
Periode: 2015-	Talen: Engels, Nederlands
Toelichting: De zoekstrategie van 2015 is volledig overgenomen voor de update van deze module. Het sleutelartikel werd gevonden. Met vriendelijke groet, Ingeborg van Dusseldorp	

	Inclusief dubbele referenties	Ontdubbeld
SR	383	271
RCT	860	455

Embase

No.	Query	Results
#9	#5 AND #7	**524**
#8	#5 AND #6	**182**
#7	('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	**2339215**
#6	('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo: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)	**473415**
#5	#4 AND (1-1-2015)/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	**1369**
#4	#1 AND #2 AND #3	**7808**
#3	('secondary prevention'/exp/mj OR 'recurrent disease'/exp/mj OR (((secondary OR secundary OR 'long term' OR 'follow up' OR recurren*) NEAR/3 (prevention OR treatment)):ab,ti) OR recurren*:ab,ti) AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim	**736653**
#2	'anticoagulant agent'/mj OR 'blood clotting inhibitor'/mj OR 'low molecular weight heparin'/exp/mj 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 OR 'vitamin k antagonists' OR 'anticoagulant agent'/exp/mj OR warfarin*:ab,ti OR coumarin*:ab,ti OR vka:ab,ti OR 'vitamin k antagonist':ab,ti OR 'vitamin k antagonists':ab,ti	**343325**
#1	'thromboembolism':ab,ti OR ((venous NEAR/1 'thrombo embolism'):ab,ti) OR vte:ab,ti OR 'deep vein thrombosis':ab,ti OR dvt:ab,ti OR 'thrombo-embolic':ab,ti OR thromboembolic:ab,ti OR thromboembolism:ab,ti OR thromboembolism*:ab,ti OR 'pulmonary embolism':ab,ti OR 'blood clot':ab,ti OR 'blood coagulation':ab,ti OR 'thromboembolism'/exp/mj OR 'thromboembolism'	**346473**

Ovid/Medline

1 "Venous thromboembolism".ti,ab,kw. (20125)
2 ("venous thrombo-embolism" or VTE).ti,ab,kw. (10496)
3 "deep vein thrombosis".ti,ab,kw. or exp Venous Thrombosis/ (61342)
4 DVT.ti,ab,kw. (9964)
5 ("thrombo-embolic" or thromboembolic).ti,ab,kw. (28418)
6 exp VENOUS THROMBOEMBOLISM/ or exp THROMBOEMBOLISM/ (55091)
7 "pulmonary embolism".ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (51352)

8 ("blood clot*" or "blood coagulation").ti,ab,kw. or exp Blood Coagulation/ (72529)
9 (thromboembolism or thromboembolism*).ti,ab,kw. (37278)
10 or/1-9 (234973)
11 "Anticoagulants"/ (73812)
12 exp heparin, low-molecular-weight/ or dalteparin/ or enoxaparin/ or nadroparin/ (12245)
13 ("low-molecular-weight heparin*" or LMWH* or dalteparin* or enoxaparin* or nadroparin* or tinzaparin* or pentasacharide*).ti,ab. (15654)
14 Aspirin/ or (aspirin* or "ACETYLSALICYLIC ACID*").ti,ab. (69456)
15 "Vitamin K"/ai or VKA.ti,ab. or "vitamin K".ti,ab. or (Coumarin* or 4-hydroxycoumarin* or warfarin*).ti,ab. or exp Coumarins/ or Warfarin/ (77362)
16 "Factor Xa"/ai (Antagonists & Inhibitors) (0)
17 Rivaroxaban*.ti,ab. (4587)
18 Dabigatran*.ti,ab. (4407)
19 Apixaban*.ti,ab. (2861)
20 Edoxaban*.ti,ab. (1205)
21 ("New Oral Anticoagulant*" or "Novel Oral Anticoagulant*" or NOAC*).ti,ab. (3851)
22 or/11-21 (201754)
23 10 and 22 (43927)
24 limit 23 to (yr="2015 -Current" and (dutch or english)) (9578)
25 11 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (194684)
26 10 and 25 (40641)
27 limit 26 to (yr="2015 -Current" and (dutch or english)) (8991)
28 (Recurren* or "major bleeding" or mortality or QOL or PTS).ti,ab. (1269621)
29 Secondary Prevention/ (19827)
30 Recurrence/ (180042)
31 ((secondary or secundary or long-term or follow-up or recurren*) adj3 (prevention or treatment)).ti,ab. (123253)
32 recurren*.ti,ab. (532269)
33 29 or 30 or 31 or 32 (721071)
34 27 and 33 (1444)
35 (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/)) (429009)
36 (randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or randomized controlled trial.pt. or random*.ti,ab.) not (animals/ not humans/) (1205815)
37 34 and 35 (200)
38 34 and 36 (336)
39 from 37 keep 1-200 (200)
40 from 38 keep 1-336 (336)

Module 5 Antifosfolipiden syndroom en antistolling

Uitgangsvraag
Welk anticoagulans (Vitamine K-antagonisten of direct werkende orale anticoagulantia) heeft de voorkeur bij patiënten met veneuze trombose bij het antifosfolipiden syndroom?

Inleiding
Het antifosfolipiden syndroom (APS) is gedefinieerd als het optreden van een veneuze of arteriële trombose en/of zwangerschap gerelateerde morbiditeit (> 3 onverklaarde opeenvolgende spontane abortus < 10 weken of ernstige (pre-)eclampsie < 34e week zwangerschap) in combinatie met bij herhaling aangetoonde aanwezigheid van antifosfolipiden antilichamen en/of een lupus anticoagulans. Een uitgebreide definitie is weergegeven in de studie van Limper (2019).

In deze module gaan we in op de vraag welke vorm van antistolling bij voorkeur gebruikt dient te worden bij patiënten met een veneuze trombose en de aanwezigheid van antifosfolipiden antistoffen en/of een lupus anticoagulans, zowel bij de initiële diagnose van een trombose als ter preventie van recidief trombose. APS wordt beschouwd als een primaire auto-immuun ziekte, maar kan ook secundair voorkomen bij bijvoorbeeld systemische lupus erythematodes (SLE) (30 tot 40% van de patiënten met SLE heeft APS) of ziektes als reumatoïde artritis, systemische sclerose en dermatomyositis. Bij APS is de kans op recidief trombose verhoogd, waardoor patiënten vaak langdurig met antistolling worden behandeld.

Zoeken en selecteren
Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraagvraag:

> Welk anticoagulans (Vitamine K-antagonisten of direct werkende orale anticoagulantia) heeft de grootste effectiviteit en laagste kans op complicaties bij patiënten met veneuze trombose bij het antifosfolipiden syndroom?

P: patiënten met trombose en antifosfolipiden antilichamen en/of een lupus anticoagulans;
I: direct werkende orale anticoagulantia (DOAC);
C: Vitamine K-antagonisten (VKA);
O: recidief trombose (arterieel en veneus), cardiovasculaire events, bloedingen.

<u>Relevante uitkomstmaten</u>
De werkgroep achtte recidief trombose (arterieel en veneus), myocardinfarct, ischemische beroerte voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en majeure bloeding, klinisch relevante bloeding en mineure bloeding voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een relatief risico ≤ 0,8 als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor alle uitkomstmaten.

<u>Zoeken en selecteren (Methode)</u>
De databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) zijn doorzocht met relevante zoektermen van 2010 tot 1 mei 2020. De zoekverantwoording is weergegeven onder het

tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 413 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1) de studiepopulatie bestaat uit patiënten met APS en/of lupus anticoagulans en 2) de studie vergelijkt DOAC met een VKA. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 9 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 6 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 3 studies definitief geselecteerd.

Resultaten
Drie RCTs zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Cohen 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Samenvatting literatuur
Beschrijving studies
Cohen (2016) (RAPS study) voerde een open label trial uit (randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority clinical trial) in het Verenigd Koninkrijk om de behandeling met rivaroxaban te vergelijken met warfarine bij trombotische APS-patiënten (≥ 18 jaar). Alle geïncludeerde patiënten voldeden aan de internationale consensus criteria voor APS. Verdere inclusiecriteria voor deze studie waren het doorgemaakt hebben van tenminste één veneuze trombo-embolie bij geen of subtherapeutisch gebruik van anticoagulantia en het gebruik van warfarine (standaard-intensiteit target INR 2 tot 5; range 2.0 tot 3,0) voor tenminste 3 maanden sinds de laatste veneuze trombo-embolie. Exclusiecriteria waren een arteriële trombo-embolie in de voorgeschiedenis ten gevolge van APS of terugkerende veneuze trombo-embolieën bij het gebruik van warfarine bij een therapeutische International Normalized Ratio (INR) van 2.0 tot 3.0. Patiënten in de interventiegroep (n=57) werden overgezet op rivaroxaban en ontvingen 20 mg orale rivaroxaban eenmaal daags gedurende 180 dagen. Patiënten in de controlegroep (n=59) bleven warfarine gebruiken met standaard intenstiteit (target INR 2,5; range 2.0 tot 3.0). In de interventiegroep was de dosis rivaroxaban eenmaal daags 15 mg in plaats van 20 mg bij patiënten met een creatineklaring van 30 tot 49 mL/min. SLE was een stratificatie-variabele in deze studie: in zowel de interventie- als de controlegroep was bij 19% van de patiënten sprake van SLE met APS. Patiënten werden gedurende 210 dagen gevolgd.

Ordi-Ros (2019) voerde een open label trial uit (open-label, fase 3, randomized non-inferiority trial) in 6 Spaanse universiteitsziekenhuizen waarin de behandeling met rivaroxaban werd vergeleken met VKA bij APS-patiënten met een arteriële - of veneuze trombose. Deelnemende patiënten moesten voldoen aan de internationale consensus criteria van APS en tussen de 18 en 75 jaar oud zijn. Er moest sprake zijn van twee positieve metingen op de aPL test (met een tijdsinterval van tenminste 3 maanden) en objectief vastgestelde arteriële of veneuze trombose. Patiënten in de interventiegroep (n=95) ontvingen 20 mg rivaroxaban eenmaal daags (of 15 mg eenmaal daags bij patiënten met een creatineklaring van 30 tot 49 mL/min/1.73m^2), patiënten in de controlegroep bleven aangepaste doses VKA ontvangen (target INR, 2.0 tot 3.0, of 3.1 tot 4.0 voor degenen met een voorgeschiedenis van herhaalde trombose). Gestratificeerd werd op de aanwezigheid van SLE. Van secundaire APS (APS bij SLE) was sprake bij 31/95 (32.6%) patiënten in de interventiegroep en bij 27/95 (28.4%) van de patiënten in de controlegroep. De follow-up van patiënten bedroeg 36 maanden. Bij ongeveer 60% van de patienten in beide groepen was sprake van een drievoudig positieve APS (lupus anticoagulans, anticardiolipine en beta 2 microglobuline alle positief).

Pengo (2018) (TRAPS study) voerde een open label trial uit (randomized open-label multicenter non-inferiority study) in 14 centra in Italië waarbij de effectiviteit en veiligheid van rivaroxaban met warfarine werd vergeleken in hoog-risico patiënten met APS en trombose. Patiënten tussen de 18 en 75 jaar met een bevestigde diagnose van APS en positief getest voor alle drie de aPL testen ('triple positivity'), kwamen voor inclusie in aanmerking. Daarnaast moest er sprake zijn van een voorgeschiedenis van trombose (objectief bewezen arteriële, veneuze en/of PA bewezen microtrombose). Patiënten in de interventiegroep (n=59) ontvingen eenmaal daags 20 mg rivaroxaban, in het geval van een creatineklaring tussen 30-50 mL/min werd 15 mg rivaroxaban eenmaal daags voorgeschreven. Patiënten in de controlegroep (n=61) ontvingen warfarine, waarbij de doses aangepast werden om de INR binnen een range van 2.0 tot 3.0 te houden (target INR 2.5). De gemiddelde follow-up duur was 611 dagen voor het intention-to-treat cohort. De studie werd echter voortijdig stopgezet vanwege een overmaat aan trombo-embolische gebeurtenissen in de interventiegroep. Er was sprake van vier ischemische beroertes (4/59, 7%) en drie myocardinfarcten (3/59, 5%) in de interventiegroep, terwijl deze in de controlegroep niet voorkwamen.

Resultaten

Cohen (2016), Ordi-Ros (2019) en Pengo (2018) analyseerden en rapporteerden hun resultaten op verschillende wijze. Allen gingen uit van een non-inferiority design. Cohen (2016) gebruikte een gemodificeerde intention-to-treat (ITT) analyse om alle gerandomiseerde patiënten met beschikbare data in alle analyses op te nemen. Pengo rapporteerde (2018) zowel de resultaten van een 'as treated' analyse en een ITT-analyse. Ordi-Ros (2019) voerde voor een aantal uitkomstmaten eveneens beide analyses uit, maar voor de uitkomstmaat bloedingen werd de 'as treated safety population' gebruikt. Deze populatie werd door Ordi-Ros gedefinieerd als de populatie, die bestond uit alle patiënten die tenminste 1 dosis van studiemedicatie ontvingen. Door de studies werden hazard ratio's en/of risk ratio's gerapporteerd. Cohen (2016) rapporteerde als effectgrootte 'treatment effect' (BI 95%), welke verder niet werd gedefinieerd.

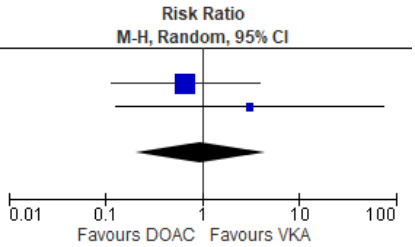
Veneuze trombose

Drie RCTs (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018) vergeleken de behandeling met rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten op de uitkomstmaat veneuze trombose. Cohen rapporteerde diepe veneuze trombose en longembolie als separate uitkomstmaten, Ordi-Ros en Pengo rapporteerden veneuze trombo-embolieën in zijn totaliteit. Veneuze trombo-embolieën werden gevonden in 3/211 (1,4%) APS-patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 3/214 (1,4%) APS patiënten die VKA ontvingen (RR 0,96 (95% BI 0,20 tot 4,49)) (Figuur 5.1).

Figuur 5.1 Veneuze trombose, vergelijking DOAC versus VKA

Study or Subgroup	DOAC Events	DOAC Total	VKA Events	VKA Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Cohen 2016	0	57	0	58		Not estimable
Ordi-Ros 2019	2	95	3	95	76.4%	0.67 [0.11, 3.90]
Pengo 2018	1	59	0	61	23.6%	3.10 [0.13, 74.61]
Total (95% CI)		**211**		**214**	**100.0%**	**0.96 [0.20, 4.49]**
Total events	3		3			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.69, df = 1 (P = 0.41); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)

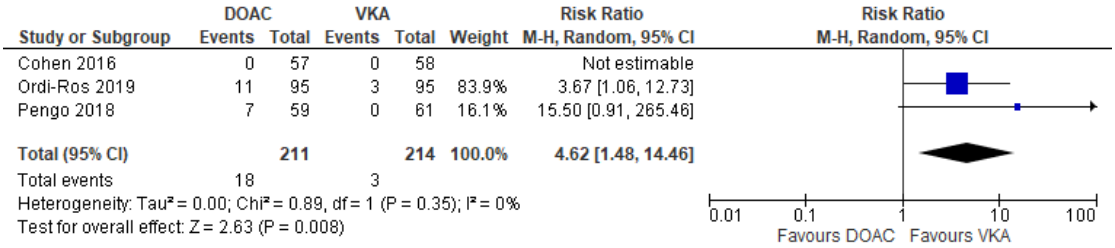


Arteriële trombose

De uitkomstmaat arteriële trombose werd gerapporteerd door drie RCT's (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018), welke de behandeling vergeleken met rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten. Arteriële trombo-embolieën werden gevonden in 18/211

(8,5%) APS-patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 3/214 (1,4%) APS patiënten die VKA ontvingen (RR 4,62 (95% BI 1,48 tot 14,46)) (Figuur 5.2).

Figuur 5.2 Arteriële trombose, vergelijking DOAC versus VKA



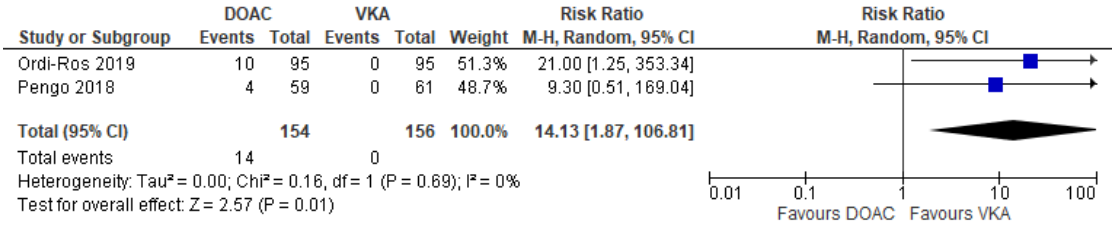
Myocardinfarct

Eén RCT (Pengo, 2018) vergeleek de behandeling met rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten op de uitkomstmaat myocardinfarct. Myocardinfarct werd gerapporteerd voor 3/59 (5,1%) APS patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 0/61 (0%) APS patiënten die VKA ontvingen (RR 7,23 (95% BI: 0,38 tot 137,08)).

Ischemische beroerte

De uitkomstmaat ischemische beroerte werd gerapporteerd door twee RCT's (Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018), die de behandeling vergeleken met rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten. Ischemische beroerte werd gevonden in 14/154 (9,1%) APS-patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 0/156 (0%) patiënten die VKA ontvingen (RR 14,13 (95% BI: 1,87 tot 106,81)) (Figuur 5.3).

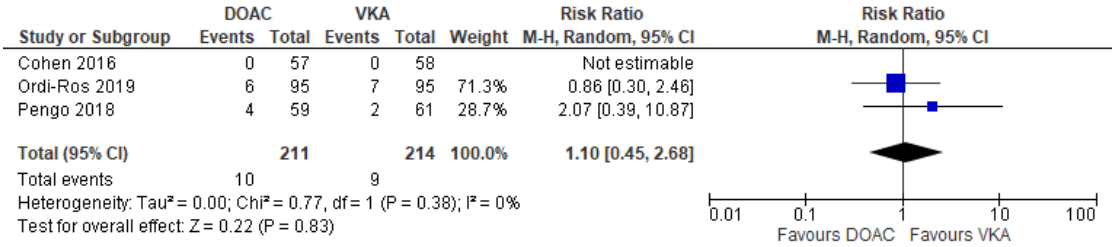
Figuur 5.3 Ischemische beroerte, vergelijking DOAC versus VKA



Majeure bloeding

Drie RCTs (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo 2018) vergeleken de behandeling bestaande uit rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten op de uitkomstmaat majeure bloeding. Majeure bloeding werd gerapporteerd voor 10/211 (4,7%) APS-patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 9/214 (4,2%) patiënten die VKA ontvingen (RR 1,10 (95% BI 0,45 tot 2,68)) (Figuur 5.4).

Figuur 5.4 Majeure bloeding, vergelijking DOAC versus VKA

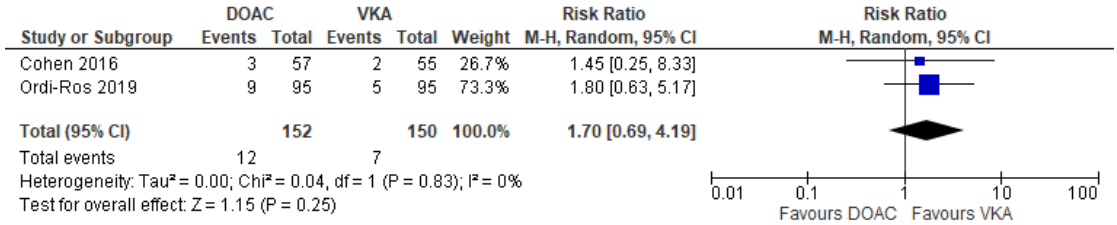


Klinisch relevante bloeding

De uitkomstmaat klinisch relevante bloeding werd gerapporteerd door twee RCT's (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019), die de behandeling vergeleken met rivaroxaban versus VKA bij

trombotische APS-patiënten. Een klinische relevante bloeding werd gevonden bij 12/152 (7,9%) patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 7/150 (4,7%) patiënten die VKA ontvingen (RR 1.70 (95% CI 0,69 tot 4,19)) (Figuur 5.5).

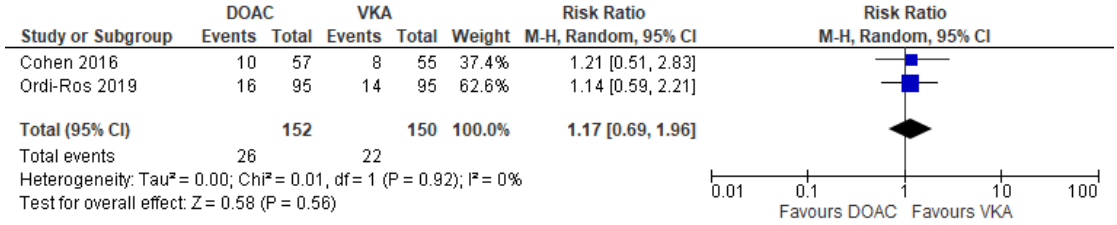
Figuur 5.5 Klinisch relevante bloeding, vergelijking DOAC versus VKA



Mineure bloeding

Twee RCT's (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019) vergeleken de behandeling bestaande uit rivaroxaban versus VKA bij trombotische APS-patiënten op de uitkomstmaat mineure bloeding. Een mineure bloeding werd gerapporteerd voor 26/152 (17,1%) APS-patiënten die DOACs ontvingen in vergelijking met 22/150 (14,7%) APS patiënten die VKA ontvingen (RR 1.17 (95% BI 0.69, 1.96)) (Figuur 5.6).

Figuur 5.6 Mineure bloeding, vergelijking DOAC versus VKA



<u>Bewijskracht van de literatuur</u>

De bewijskracht voor RCTs start op hoog.

- De bewijskracht voor de uitkomstmaat veneuze trombose is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE laag gezien de aanwezigheid van imprecisie (-2) (het aantal events was laag: 3/211 in de interventiegroep en 3/214 in de controlegroep. Het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie).
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat arteriële trombose is met één niveau verlaagd naar GRADE redelijk gezien de aanwezigheid van imprecisie (-1) (het aantal events was laag: 18/211 in de interventiegroep en 3/214 in de controlegroep).
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat myocardinfarct is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE laag gezien de aanwezigheid van imprecisie (-2) (één RCT en het aantal events was laag: 3/59 in de interventiegroep en 0/61 in de controlegroep. Het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie).
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat ischemische beroerte is met één niveau verlaagd naar een GRADE redelijk gezien de aanwezigheid van imprecisie (-1) (het aantal events was laag: 14/154 in de interventiegroep en 0/156 in de controlegroep).
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat majeure bloeding is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE laag gezien de aanwezigheid van imprecisie (-2) (het aantal events was laag: 10/211 in de interventie groep en 9/214 in de controlegroep. Het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie).
- De bewijskracht voor de uitkomstmaat klinisch relevante bloeding is met twee

niveaus verlaagd naar een GRADE laag gezien de aanwezigheid van imprecisie (-2) (het aantal events was laag: 12/152 in de interventie groep en 7/150 in de controlegroep. Het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie).

- De bewijskracht voor de uitkomstmaat mineure bloeding is met twee niveaus verlaagd naar een GRADE laag gezien de aanwezigheid van imprecisie (-2) (het aantal events was laag: 26/152 in de interventie groep en 22/150 in de controlegroep. Het 95% betrouwbaarheidsinterval omvat zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie).

Conclusies

Laag GRADE	Het gebruik van DOACs lijkt niet te resulteren in een hoger risico op veneuze trombose in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. *Bronnen: (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018)*

Redelijk GRADE	Het gebruik van DOACs resulteert waarschijnlijk in een hoger risico op arteriële trombose in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. *Bronnen: (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018)*

Laag GRADE	Het gebruik van DOACs zou kunnen resulteren in een hoger risico op myocardinfarct in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. *Bronnen: (Pengo, 2018)*

Redelijk GRADE	Het gebruik van DOACs resulteert waarschijnlijk in een hoger risico op ischemisch beroerte in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. *Bronnen: (Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018)*

Laag GRADE	Het gebruik van DOACs lijkt het risico op majeure bloedingen niet of nauwelijks te verhogen in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. *Bronnen: (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019; Pengo, 2018)*

Laag GRADE	Het gebruik van DOACs zou kunnen resulteren in een hoger risico op klinisch relevante bloeding in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose. *Bronnen: (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019)*

Laag GRADE	Het gebruik van DOACs lijkt het risico op mineure bloedingen niet of nauwelijks te verhogen in vergelijking met het gebruik van VKA bij patiënten met APS en trombose.

	Bronnen: (Cohen, 2016; Ordi-Ros, 2019)

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Ten aanzien van de bepaling van de voorkeur voor type anticoagulans (DOAC versus VKA) bij patiënten met APS en trombose werden drie RCT's geïncludeerd. RCTs starten op een hoog niveau van bewijskracht. De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten (veneuze trombose; arteriële trombose; myocardinfarct; ischemische beroerte) varieerde van laag tot redelijk omdat één of twee niveaus werd afgewaardeerd voor imprecisie. Er was sprake van een laag aantal events en bij de uitkomstmaten veneuze trombose en myocardinfarct bevatte het 95% betrouwbaarheidsinterval zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie (breed betrouwbaarheidsinterval). De overall bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten was laag.

De bewijskracht voor de belangrijke uitkomstmaten (majeure bloeding; klinisch relevante bloeding; mineure bloeding) was laag. Wederom werd afgewaardeerd voor imprecisie: het aantal events was laag en het 95% betrouwbaarheidsinterval bevatte zowel de bovenste als onderste grens van klinische relevantie (breed betrouwbaarheidsinterval).

Het diagnostisch proces voor APS is weergegeven in de studie van Limper (2019).

Verschillen in studiepopulatie

De drie geïncludeerde RCT's verschillen in studiepopulatie. De RCT van Cohen (2016) includeerde APS-patiënten met enkel veneuze trombose, Ordi-Ros (2019) includeerde APS patiënten met veneuze of arteriële trombose. Bij Pengo (2018) was onderdeel van de inclusiecriteria de diagnose APS en veneuze, arteriële of PA bewezen micro-trombose.

Post-hoc analyses van Goldhaber (2016)

Goldhaber (2016) voerde post-hoc subgroep analyses uit met gepoolde data van de RE-COVER (II) trials en met data van de RE-MEDY trial, naar de effectiviteit van dabigatran etexilaat (DE) versus warfarine bij patiënten (≥ 18 jaar) met symptomatische proximale diepe veneuze trombose of longembolieën. In deze trials was het testen op APS niet verplicht, maar indien dergelijke testen werden uitgevoerd, werd dit vastgelegd. APS was gedefinieerd als tenminste één positieve test voor lupus anticoagulans en/of voor anticardiolipine antilichamen gecombineerd met symptomatisch, objectief vastgestelde veneuze trombo-embolieën. Het aandeel van patiënten met vastgestelde APS in de RE-COVER (II) en RE-MEDY trials was 2.2%. In totaal waren er 151 patiënten met vastgestelde APS, waarvan 71 patiënten tweemaal daags 150 mg dabigatran ontvingen en 80 patiënten warfarine (INR-range 2.0 tot 3.0). Patiënten werden 6 tot 36 maanden gevolgd. Een beperking van deze post-hoc subgroep analyse was dat de diagnose van APS niet werd gesteld volgens de internationale criteria (deze criteria veronderstellen onder meer twee testen met een tijdsinterval van tenminste 12 weken). Daarnaast werden niet alle patiënten getest op APS, waardoor de resultaten van de analyses niet het ware aantal patiënten met deze aandoening reflecteert.

Majeure bloeding werd gerapporteerd voor 1/70 (1,4%) APS-patiënten die dabigatran ontvingen in vergelijking met 2/77 (2,6%) patiënten die warfarine ontvingen (HR 0,46 (0,04 tot 5,43). De samengestelde uitkomstmaat majeure bloeding/klinisch relevante bloeding werd gerapporteerd voor 6/70 (8.6%) APS-patiënten die dabigatran ontvingen in vergelijking met 14/77 (18,2%) patiënten die warfarine ontvingen (HR 0,53 (0,20 tot 1,41).

Met de beperkte literatuur die er is lijkt het toch aannemelijk dat bij patiënten met APS en een trombose die daarmee een indicatie voor antistolling hebben, behandeling met Vitamine K-antagonisten een lagere kans op (recidief) arteriële trombotische complicaties geeft met een vergelijkbaar veneus trombose risico en een vergelijkbaar of lager bloedingsrisico in vergelijking met behandeling met een DOAC.

In alle 3 de studies moesten patiënten aan de internationale criteria voor APS voldoen, waarbij in de studie van Pengo (2018) alleen drievoudig positieve APS-patiënten met een trombose werden geïncludeerd. Voor deze groep lijkt het gunstige effect van VKA het meest waarschijnlijk, maar in de studie van Ordi-Ros (2019) werden ook patiënten met een enkele positieve APS-diagnostische test geïncludeerd en was het effect vergelijkbaar. Er was geen duidelijk, aantoonbaar verschil in bloedingsrisico tussen de behandeling met VKA of DOAC en als er al een verschil was, kwam dit ten gunste van de behandeling met VKA.

Er is een kennislacune in hoeverre het gunstig effect van VKA ten opzichte van DOAC geldt voor alle patiënten met APS en een trombose of alleen voor bepaalde APS patiënten, drievoudig positieve patiënten versus niet-drievoudig positieve patiënten of APS patiënten met een veneuze trombose of arteriële trombose. Er is geen literatuur over de behandeling met obstetrisch APS-syndroom en antistolling tijdens de zwangerschap of daarna.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)
Voor een patiënt is een behandeling met VKA meer belastend dan behandeling met DOACs, door de frequente controles van de INR. Gezien de behandeling met VKA resulteert in een lagere kans op (recidief) arteriële trombotische complicaties geeft, is de werkgroep van mening dat dit de frequente controles van INR rechtvaardigt.

Het is belangrijk om de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt te bespreken. Handreikingen hiervoor zijn te vinden in de module over communicatie met de patiënt (https://lta-antistollingszorg.nl/communicatie-met-patienten)

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Behandeling met VKA is al meer dan 75 jaar zorg die in Nederland door trombosediensten geleverd wordt. Nadeel is de frequente controle van de INR die noodzakelijk is. Zorg voor patiënten met DOAC wordt geleverd door medisch specialisten of huisartsen en is onderdeel van de routine. Er zijn geen belemmeringen.

Aanbeveling
Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
APS-patiënten met een trombose en indicatie voor antistolling hebben een lager risico op (recidief) arteriële trombotische complicaties bij behandeling met VKA ten opzichte van behandeling met een DOAC. De meest overtuigende studie is gedaan bij patiënten die drievoudig positief waren. Maar de grootte van het effect is ook aanwezig bij andere patiënten die volgens de internationale criteria APS hebben. Ten aanzien van bloedingen is er geen groot verschil tussen VKA en DOAC en als er al een verschil is, is dit ten gunste van de behandeling met VKA.

Aanbevelingen

- Behandel de patiënten met een dubbel of drievoudig positief APS met een veneuze trombo-embolie en indicatie voor antistolling met een VKA (streef INR 2 tot 3).
- Bespreek de optie van overzetten van DOAC naar VKA met patiënten met een veneuze trombo-embolie bij wie APS wordt vastgesteld.

- Vanwege het gebrek aan bewijs kan er geen voorkeur uitgesproken worden voor DOACs of VKA bij patiënten met een enkelvoudig positief APS en een veneuze trombo-embolie.

Literatuur

Cohen H, Doré CJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. Lupus. 2015;24(10):1087-1094. doi:10.1177/0961203315581207.

Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. Vasc Med. 2016;21(6):506-514. doi:10.1177/1358863X16668588.

Limper, M., De Leeuw, K., Lely, A. T., Westerink, J., Teng, Y. K. O., Eikenboom, J., ... & Kruyt10, N. D. (2019). Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper. Neth J Med, 77(3), 98-108.

Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. Ann Intern Med. 2019;171(10):685-694. doi:10.7326/M19-0291.

Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban versus warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018;132(13):1365-1371. doi:10.1182/blood-2018-04-848333.

Bijlagen bij module 5

Evidencetabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics [2]	Intervention (I)	Comparison / control (C) [3]	Follow-up	Outcome measures and effect size [4]	Comments
Cohen, 2016 (RAPS study)	Type of study: randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority clinical trial Setting and country: specialist haematology and rheumatology clinics at University College London Hospitals and Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trusts, London, UK, between	Inclusion criteria: -thrombotic APS (all patients enrolled met the international consensus criteria for APS) -at least one venous thrombo- embolism when taking no or subtherapeutic anticoagulant therapy -taking standard-intensity warfarin (target international normalised ratio (INR) 2·5) for at least 3 months since the last venous thromboembolic event. -Women had to be using adequate contraception unless they were postmenopausal or had undergone sterilisation Exclusion criteria: -previous arterial thrombotic events due to APS -recurrent venous thromboembolism when taking warfarin at a therapeutic INR of 2·0–3·0 -younger than 18 years	Describe intervention (treatment/procedure/test): Rivaroxaban 20 mg oral rivaroxaban once daily (or 15 mg once daily depending on local clinical care and following the summary of product characteristics in patients with creatinine clearance 30–49 mL/min) for 180 days.	Describe control (treatment/procedure/test): Warfarin Standard intensity warfarin with target INR 2·5 (range 2·0–3·0).	Length of follow-up 210 days Loss-to-follow-up Of the 116 patients, six (5%) did not contribute data for the primary outcome (ETP). Intervention: 3/57 (5.3%) Reasons (describe): 3 patients excluded 3 results <LLOD at baseline Control: 3/59 (5.1%) Reasons (describe): 3 patients excluded -1 results <LLOD at baseline and day 42 -1 results <LLOD at day 42	Non-inferiority threshold Threshold for non-inferiority of rivaroxaban: less than 20% difference from warfarin in the mean percentage change for the primary outcome (percentage change in ETP from randomisation to day 42 (first trial visit after randomisation). Statistical analyses The authors describe in their Methods section that they used a modified intention-to-treat approach to include all randomised patients with assessable data in all analyses. Thrombin generation at day 42: endogenous thrombin potential (ETP) (nmol/L per min) I: 1086 (957 to 1233) C: 548 (484 to 621) Treatment effect (95% CI): 2·0 (1·7 to 2·4) P<0·0001 New thrombotic events at day 210, n (%) *Deep vein thrombosis* I: 0/57 (0)	Authors' conclusion Our findings suggest that in patients with APS who have had previous venous thromboembolism and need standard-intensity anticoagulation (i.e, target INR 2·5) the overall thrombotic risk is not increased with rivaroxaban compared with that related to warfarin. The absence of new thrombosis or major bleeding and low rate of clinically relevant bleeding supports this conclusion. Overall, rivaroxaban seems efficacious and safe, and might offer a convenient alternative to warfarin in this

	June 5, 2013, and Nov 11, 2014. <u>Funding and conflicts of interest:</u> -Funding: Arthritis Research UK, Comprehensive Clinical Trials Unit at UCL, LUPUS UK, Bayer, National Institute for Health Research Biomedical Research Centre. -HC has received institutional research support from Bayer, with honoraria for lectures and participation on an	-pregnancy or lactation -severe renal impairment -alanine aminotransferase more than twice the upper limit of normal -Child-Pugh class B or C cirrhosis -thrombocytopenia (platelets <75 × 10^9/L) -non-adherence to warfarin regimen (based on clinical assessment) -taking azole class antifungals, protease inhibitors (eg, ritonavir) for HIV, strong CYP3A4 inducers (eg, rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, or St John's wort), or dronedarone <u>N total at baseline</u>: N=116 Intervention: 57 Control: 59 <u>Important prognostic factors[2]</u>: *Age (years), mean ± sd* *I: 47 ±17* *C: 50 ±14* *Male, n(%)* *I: 15 (26%)* *C: 17 (29%)*			-1 withdrew before day 42	C: 0/58 (0) *Pulmonary embolism* I: 0/57 (0) C: 0/58 (0) *Arterial thrombosis* I: 0/57 (0) C: 0/58 (0) *Other* I: 0/57 (0) C: 0/58 (0) *Any combination* I: 0/57 (0) C: 0/58 (0) <u>Bleeding events at day 210, n(%)</u> *Major* I: 0/57 (0) C: 0/58 (0) *Clinically relevant* I: 3/57 (5) C: 2/55 (4) Treatment effect 1·7 (–5·9 to 9·3) *Minor* I: 10/57 (18) C: 8/55 (15) 3·0 (–10·5 to 16·5) *Unclassified, insufficient information* I: 1/57 (2) C: 0/58 (0) Treatment effect 1·8 (–1·7 to 5·3) <u>Adverse events at day 210, n(%)</u> *Serious adverse events* I: 4/57 (7) C: 3/55 (5) Treatment effect 1·5 (–7·5 to 10·5) *Serious adverse reactions*	subgroup of patients with antiphospholipid syndrome.

	advisory board being diverted to a local charity. DRJA has received honoraria from Bayer for participation in an international meeting. The other authors declare no competing interests.	*SLE (stratification variable), n(%)* *I: 11 (19%)* *C: 11 (19%)* *Rivaroxaban dose, n(%)* *20 mg once daily* *I: 55 (96%)* *15 mg once daily* *I: 2 (4%)* *Thrombin generation* *ETP (nmol/L per min)* *I: 555 (497–619)* *C: 542 (469–626)* Groups comparable at baseline? Baseline characteristics were similar in the two groups.				I: 0/57 (0) C: 1/55 (2) Treatment effect –1·8 (–5·3 to 1·7) *Suspected unexpected serious adverse reaction* I: 0/57 (0) C: 0/58 (0)	
Goldhaber, 2016	Type of study: post hoc subgroup analyses of pooled data from the RE-COVER and RE-COVER II trials, and of data from the RE-MEDY trial Setting and country: not	<u>Inclusion criteria</u>: *RE-COVER and RE-COVER II* -patients aged ⩾ 18 years -objectively confirmed, symptomatic, proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *RE-MEDY* -patients aged ⩾ 18 years -objectively confirmed, symptomatic, proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. -had been treated with an approved anticoagulant for 3–12	*RE-COVER and RE-COVER II* warfarin–placebo+ parenteral anticoagulation for ⩾ 5 days. After discontinuing parenteral therapy, patients continued warfarin (therapeutic INR range 2.0–3.0) or received dabigatran etexilate 150 mg twice daily	*RE-COVER and RE-COVER II* warfarin *RE-MEDY* warfarin (INR range 2.0–3.0) for 6–36 months.	<u>Length of follow-up</u> *RE-COVER and RE-COVER II* From randomization to the end of the prespecified treatment period: 6 months. *RE-MEDY* From randomization to the end of the planned treatment	The overall proportion of patients with known APS in the pooled RE-COVER/RE-COVER II and RE-MEDY analysis was 2.2%. Antiphospholipid syndrome comprised 21% of the known thrombophilias. <u>Major bleeding events, n (%)</u> According to the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria I: 1/70 (1.4) C: 2/77 (2.6) HR 0.46 (0.04, 5.43) <u>Major bleeding events/Clinically relevant bleeding events, n (%)</u>	<u>Remarks</u> -not all patients were tested for APS. Therefore, our results do not reflect the true number of patients with this conditions -the diagnosis of APS did not follow the revised Sapporo criteria with two tests at least 12 weeks apart, and it was not known whether all titers of antibodies reached

	reported by Goldhaber. Funding and conflicts of interest: -The RE-COVER and RE-MEDY studies were funded by Boehringer Ingelheim. -Consulting activities for Bayer and Boehringer Ingelheim amongst other things.	months, or with dabigatran in RE-COVER or RE-COVER II Testing for thrombophilia and APS was not mandatory in the RE-COVER, RE-COVER II, or RE-MEDY trials. However, when tests were performed, results were recorded. APS was defined as at least one positive test for lupus anticoagulant and/or for anticardiolipin antibodies combined with symptomatic, objectively verified venous thromboembolism. <u>Exclusion criteria</u>: Not reported by Goldhaber 2016. <u>N total at baseline</u>: To avoid double counting of patients, criteria were established to account for rollover patients who were treated in RE-COVER or RE-COVER II and then enrolled in RE-MEDY. N=151 Intervention: 71 Control: 80	for 6 months (double-dummy, oral-only treatment period). *RE-MEDY* dabigatran etexilate 150 mg twice daily for 6–36 months.		period: 6–36 months. <u>Incomplete outcome data</u> Intervention: 1/71 (1.4%) Control: 3/80 (3.8%)	I: 6/70 (8.6) C: 14/77 (18.2) HR 0.53 (0.20, 1.41) <u>Any bleeding event, n (%)</u> I: 14/70 (20.0) C: 31/77 (40.3) HR 0.50 (0.26, 0.95) <u>Venous thromboembolism/venous thromboembolism-related deaths, n (%)</u> I: 3/71 (4.2) C: 4/80 (5.0) HR 0.43 (0.08, 2.38)	the required criteria. Without the Sapporo criteria being met, perhaps these patients could be considered as having the lupus anticoagulant disorder rather than APS. -Limitations of a post hoc analysis preclude from providing precision in patients with the most severe thrombophilic disorders. <u>Authors' conclusions</u> The results suggest that the efficacy of dabigatran etexilate remains similar to that of warfarin for the treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with APS. Rates of bleeding events tended to be lower with dabigatran etexilate

		The APS analysis was based on pooled data from 6822 treated patients from the RE-COVER, RE-COVER II, and RE-MEDY trials. Important prognostic factors[2]: *Age (years), mean ± sd* *I: 47.8 ±14.9* *C: 47.4±16.8* *Male, n (%)* *I: 47 (66.2)* *C: 49 (61.3)* Groups comparable at baseline? Not reported for APS patients receiving dabigatran etexilate versus warfarin. Patients with APS were slightly younger than those who had no APS or had not been tested.					than with warfarin in patients with APS, reaching statistical significance for any bleeding events.
Ordi-Ros, 2019	Type of study: open-label, phase 3, randomized noninferiority trial. Setting and country: recruitment between	Inclusion criteria: -aged 18 to 75 years -APS by international consensus criteria -objectively confirmed arterial or venous thrombosis and a positive result on aPL testing on 2 occasions at least 3 months apart.	rivaroxaban rivaroxaban (20 mg/d, or 15 mg/d for patients with a creatinine clearance of 30 to 49 mL/min/1.73 m2) During the study, the rivaroxaban dosage could be	vitamin K antagonists (VKA) adjusted dosage of VKAs (target INR, 2.0 to 3.0, or 3.1 to 4.0 for those with a history of recurrent thrombosis)	Length of follow-up Patients were evaluated monthly for the first 3 months and every 3 months thereafter. Follow-up was 36 months, regardless of events.	Non-inferiority threshold The noninferiority margin was set to correspond to the preservation of 50% of the warfarin versus placebo effect. Statistical analyses Because this was a noninferiority study, the primary efficacy analysis was prespecified to be performed in the per protocol population, which included all patients receiving at least 1 dose of the study drug and being followed for	Authors' conclusions Rivaroxaban did not demonstrate noninferiority to dose-adjusted VKAs for secondary thromboprophylaxis in patients with thrombotic APS. We found an increased risk for recurrent thrombosis in the

	March 2013 to December 2014, 6 university hospitals in Spain Funding and conflicts of interest: -Financial support: Bayer Hispania. -Drs. Ordi-Ros and Corte´ s-Hernández report institutional support from Bayer Hispania to conduct the study. Dr. Ortiz-Santamaria reports personal fees and nonfinancial support from Pfizer, Janssen, Lilly, GSK, Novartis,	Exclusion criteria: -clinically significant bleeding diathesis (such as refractory thrombocytopenia with a platelet count ≤50 × 109 cells/L) -intracranial hemorrhage, stroke, or gastrointestinal bleeding within the previous 3 months -pregnant or lactating; -severe renal impairment -an alanine aminotransferase level more than twice the upper limit of normal -Child–Pugh class B or C cirrhosis -nonadherent to their warfarin regimen -receiving cytochrome P450 3A4 inducers. N total at baseline: N=190 Intervention: 95 Control: 95 Important prognostic factors[2]: *Age (years), median (IQR)* *I: 47 (40–55)* *C: 51 (38–63)* *Female, n(%)* *I: 61 (64.2)* *C: 60 (63.2)* *APS category, n (%)*	modified in relation to changes in creatinine clearance. The use of additional aspirin, antimalarial drugs, or immunesuppressive agents was allowed at the investigator's discretion	The use of additional aspirin, antimalarial drugs, or immunosuppressive agents was allowed at the investigator's discretion	Loss to follow-up Intervention: 11/95 (11.6%) Reasons (describe): -Death (n = 5) -Early discontinuation (n = 6) *Lupus nephritis flare:* 1 *Adverse events*: 5 Control: 9/95 (9.5%) Reasons (describe): -Death (n = 3) -Early discontinuation (n = 6) *Lupus nephritis flare:* 1 *Adverse events:* 1 *Irregular INR control:* 4	events occurring while receiving treatment or within 7 days after discontinuation. An intention-to treat (ITT) analysis was also performed. Follow-up in the ITT population continued until notification of study termination. The safety population comprised all patients receiving at least 1 dose of study medication. **Intention to treat** All thrombotic events, n(%) I: 12/95 (12.6) C: 6/95 (6.3) RR 2.00 (0.78–5.11) P=0.150 HR 2.10 (0.79–5.59) P=0.140 Arterial events I: 11/95 (11.6) C: 3/95 (3.2) RR 3.67 (1.06–12.73) P=0.040 HR 3.84 (1.07–13.76) P=0.040 Venous events I: 2/95 (2.1) C: 3/95 (3.2) RR 0.67 (0.11–3.90) P=0.65 HR 0.70 (0.12–4.18) P=0.69 Stroke	rivaroxaban group, with a predominance of arterial thrombotic events and stroke in particular.

	Roche, and Abbott outside the submitted work. Authors not named here have disclosed no conflicts of interest.	*Primary* *I: 64 (67.4)* *C: 68 (71.6)* *Secondary* *I: 31 (32.6)* *C: 27 (28.4)* *Clinical criteria for initial anticoagulation, n (%)* *Venous thrombosis* *I: 69 (72.6)* *C: 70 (73.7)* *Arterial thrombosis* *I: 37 (38.9)* *C: 34 (35.8)* *Both arterial and venous thrombosis* *I: 11 (11.6)* *C: 9 (9.5)* *Rivaroxaban dose, n(%)* *20 mg once daily* *I: 90 (94.7)* *15 mg once daily* *I: 5 (5.2)* *Aspirin use, n (%)* *I: 13 (13.7)* *C: 11 (11.6)* Groups comparable at baseline? Baseline variables were evenly distributed, except for a higher proportion of patients with migraine, livedo racemosa, recurrent				I: 10/95 (10.5) C: 0/95 (0) RR 21.00 (1.25–353.3) P=0.001 HR 20.01 (1.12–431.8) P=0.040 **Per protocol, as treated** <u>All thrombotic events, n(%)</u> I: 11/95 (11.6) C: 6/95 (6.3) RR 1.83 (0.71–4.76) P=0.21 HR 1.94 (0.72–5.24) P=0.190 <u>Arterial events</u> I: 10/95 (10.5) C: 3/95 (3.2) RR 3.33 (0.95–11.73) P=0.060 HR 3.52 (0.97–12.79) P=0.060 <u>Venous events</u> I: 2/95 (2.1) C: 3/95 (3.2) RR 0.67 (0.11–3.90) P=0.65 HR 0.70 (0.12–4.21) P=0.70 <u>Stroke</u> I: 9/95 (9.5) C: 0/95 (0) RR 19.00 (1.12–321.9) P<0.001	

		thrombosis, and older age in the rivaroxaban group. This imbalance occurred by chance, and the analysis adjusted for these factors.				HR 19.97 (1.00–400.0) P=0.050 **As treated safety population** <u>Any bleeding</u> I: 31/95 (32.6) C: 26/95 (27.4) RR 1.19 (0.77–1.85) P=0.43 HR 1.27 (0.75–2.15) P=0.37 <u>Major bleeding</u> I: 6/95 (6.3) C: 7/95 (7.4) RR 0.86 (0.30–2.46) P=0.77 HR 0.88 (0.30–2.63) P=0.82 <u>Nonmajor clinically relevant bleeding</u> I: 9/95 (9.5) C: 5/95 (5.3) RR 1.80 (0.63–5.17) P=0.28 HR 2.35 (0.72–7.61) P=0.160 <u>Minor bleeding</u> I: 16/95 (16.8) C: 14/95 (14.7) RR 1.14 (0.59–2.21) P=0.69 HR 1.16 (0.57–2.37) P=0.69 <u>Death</u>	

						I: 5/95 (5.2) C: 3/95 (3.2) RR 1.67 (0.41-6.78) P=0.47	
Pengo, 2018 (TRAPS study)	Type of study: randomized open-label multicenter noninferiority study Setting and country: trial enrollment began on 2 November 2014, 14 centers in Italy Funding and conflicts of interest: -Funding: this work was supported by funding from Bayer S.p.A. (V.P.). -The authors declare no competing financial interests.	Inclusion criteria: -between ages of 18 and 75 years -confirmed diagnosis of APS and positive for all 3 aPL tests in the last blood sampling (triple positivity) -history of thrombosis (objectively proven arterial, venous, and/or biopsyproven microthrombosis) (APS patients at high-risk for thromboembolic recurrence). Exclusion criteria: -Severe hypersensitivity reaction to rivaroxaban -Calculated CLCR <30 mL/min at the screening visit -Current pregnancy or breast feeding -Concomitant treatment with other anticoagulants -Patients taking interfering medications: pharmacologic interactions may occur with strong inhibitors of p-glycoprotein and of CYP3A4	Rivaroxaban 20 mg once daily if they had a creatinine clearance (CrCl) .50 mL/min, as determined by the Cockroft–Gault method. In case of CrCl between 30 and 50 mL/min, 15 mg of rivaroxaban was administered once daily. The use of aspirin in addition to anticoagulant drugs was allowed at the investigator's discretion.	Warfarin The initial warfarin dose is determined using the protocol endorsed by the Italian Federation of Anticoagulation Clinics (FCSA). The subsequent warfarin doses are adjusted to maintain the INR within the range of 2.0–3.0, aiming for a target of 2.5. The use of aspirin in addition to anticoagulant drugs was allowed at the investigator's discretion.	Length of follow-up: The mean follow-up period was 569 days for the "as treated" cohort and 611 days for the ITT cohort. Loss-to-follow-up: Intervention: 9/59 (15%) Reasons (describe): -Withdrawal of informed consent: 2 -Clinically relevant nonmajor bleeding: 2 -Planned pregnancy: 3 -Other: 2 Control: 3/61 (5%) Reasons (describe): -Withdrawal of informed consent: 1 -Clinically relevant	Non-inferiority threshold The noninferiority margin was set to correspond to the preservation of 50% of the warfarin effect, as adopted in the other rivaroxaban registration trials. Statistical analyses The primary outcome was analyzed according to "as treated" and ITT principle; "as treated" analysis included patients who completed the study on the assigned treatment on randomization, whereas ITT included all patients who underwent randomization. **ITT analysis** Thromboembolic events, major bleeding, and vascular death, n (%) I: 13/59 (22) C: 2/61 (3) HR 7.4 (1.7-32.9) P=.008 Arterial thrombosis, n(%) I: 7/59 (12) C: 0/61 (0) *Ischemic stroke* I: 4/59 (7) C: 0/61 (0) *Myocardial infarction* I: 3/59 (5)	Remarks: The trial was terminated prematurely after the enrolment of 120 patients (59 randomized to rivaroxaban and 61 to warfarin) because of an excess of events among patients in the rivaroxaban arm. All participating patients discontinued the assigned study drug and switched to a nonstudy vitamin K antagonist. Authors' conclusion Rivaroxaban in high-risk patients with APS was associated with an excess of events compared with warfarin.

		-Hemorrhage risk-related criteria -Known liver cirrhosis or ALT above three times the upper normal value. <u>N total at baseline</u>: N=120 Intervention: 59 Control: 61 <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Age (years), mean ± sd* *I: 46.5 ± 10.2* *C: 46.1 ± 13.2* *Female, n(%)* *I: 39 (66)* *C: 38 (62)* *Rivaroxaban dose, n(%)* *20 mg once daily* *I: 57/59 (96.6%)* *15 mg once daily* *I: 2/59 (3.4%)* *Autoimmune disease, n (%)* *SLE* *I: 10/59 (16.9%)* *C: 15/61 (24.6%)* *Other autoimmune disease* *I: 14/59 (23.7%)* *C: 10/61 (16.4%)*			nonmajor bleeding: 0 -Planned pregnancy: 1 -Other: 1	C: 0/61 (0) <u>Venous thromboembolism</u> I: 1/59 (2) C: 0/61 (0) <u>Major bleeding</u> I: 4/59 (7) C: 2/61 (3) HR 2.3 (0.4-12.5) P=.3 <u>Death</u> I: 1/59 (2) C: 0/61 (0) **“As treated” analysis** <u>Thromboembolic events, major bleeding, and vascular death, n (%)</u> I: 11/59 (19) C: 2/61 (3) HR 6.7 (1.5-30.5) P=.01 <u>Arterial thrombosis, n(%)</u> I: 7/59 (12) C: 0/61 (0) *Ischemic stroke* I: 4/59 (7) C: 0/61 (0) *Myocardial infarction* I: 3/59 (5) C: 0/61 (0) <u>Venous thromboembolism</u> I: 0/59 (0)	

		Groups comparable at baseline? Randomization produced a satisfactory balance between groups for the considered variables. Risk factors for thrombosis were also comparable between the 2 study groups.				C: 0/61 (0) <u>Major bleeding</u> I: 4/59 (7) C: 2/61 (3) HR 2.5 (0.5-13.6) P=.3 <u>Death</u> I: 0/59 (0) C: 0/61 (0)	

Notes:

1. **Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures**
2. **Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders)**
3. **For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls**
4. **For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders**

Risk of bias tabellen

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation[1]	Bias due to inadequate concealment of allocation?[2] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?[3] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?[4] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up?[5] (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis?[6] (unlikely/likely/unclear)
Cohen, 2016	Randomisation was performed by a web-based independent randomisation service (Sealed Envelope, London, UK) to ensure allocation concealment. The schedule was created using permuted blocks with arandom block length, stratified by centre and patient type (with versus without systemic lupus erythematosus).	Unlikely Randomisation was performed by a web-based independent randomisation service.	Unlikely The trial was open label to ensure optimum warfarin dosing: anticoagulant monitoring is necessary. Additionally, the management of bleeding events differs between patients receiving warfarin and rivaroxaban. However, it is not likely that this results in risk of bias for the outcome measures (i.e., thrombotic events, bleeding events).	Unclear The trial was open label.	Unlikely Masking of treatment allocation was also not possible in the RAPS central laboratory because different tests were needed for the two anticoagulants, and samples taken at baseline and day 42 were tested simultaneously to minimise variability between assays. Reports of SAEs, serious adverse	Unlikely Outcomes in the protocol and published report are comparable.	Unlikely 3/57 (5.3%) patients in the intervention group and 3/59 (5.1%) patients in the control group did not contribute data to the primary outcome.	Unclear A modified intention-to-treat approach was used to include all randomised patients with assessable data in all analyses. However, because this was a noninferiority trial, per protocol analysis might be preferable.

					reactions, and suspected unexpected serious adverse reactions were reviewed by external, independent, medically qualified staff. Clinically relevant and minor bleeding events across all sites were pseudoanonymised and reviewed by one investigator (DAI) to remove the potential bias of interoperator variation. The classification of bleeding events as clinically relevant or minor, as per the protocol, was checked and changed if appropriate.			
Ordi-Ros, 2019	The randomized list, stratified by center and presence of systemic lupus	Unlikely Computer-generated random-number	Unlikely The trial was open label to ensure	Unclear The trial was open label.	Unlikely An independent committee	Unlikely Outcomes in the Methods' section	Unlikely In each group, 6.3% of	Unlikely Because this was a noninferiority study,

	erythematosus, was created at VHH by using computer-generated random-number sequences (C4-Study design pack software (GlaxoSmithKline)) in blocks of 10. Sequentially numbered, concealed envelopes containing group assignments were provided to the investigators.	sequences were used.	optimum VKA dosing and monitoring, and because bleeding management differs between VKAs and rivaroxaban. However, it is not likely that this results in risk of bias for the outcome measures (i.e., thrombotic events, bleeding events).		blinded to the clinical end points applied protocol definitions to adjudicate suspected cases of thrombosis, death, and bleeding events that contributed to the prespecified end points.	and Result's section were comparable.	patients permanently stopped their assigned therapy before a thrombotic event and before the end date.	the primary efficacy analysis was prespecified to be performed in the per protocol population. An intention-to treat analysis was also performed.
Pengo, 2018	After signing an informed consent form, patients underwent Web-based randomization using random block sizes of 2, 4, and 6 and stratified based on sex and the presence or absence of an associated autoimmune disease. In this way, 4 strata were constructed: females with or without associated	Unlikely Web-based randomization.	Unlikely Open-label trial. However, it is not likely that this results in risk of bias for the outcome measures (i.e., thrombotic events, bleeding events).	Unclear Open-label trial.	Unclear Outcome assessors not described.	Unlikely Outcomes in the study protocol and published report were compared. Primary outcomes were comparable. Minor bleeding was not reported (secondary outcome). However, the trial was terminated prematurely because of an excess of events in the intervention	Unclear 12 patients exited the study prematurely. 9/59 (15%) of the intervention group and 3/61 (5%) of the control group. Reasons were reported. The trial was terminated prematurely after the enrolment of 120 patients because of an excess of events among patients in	Unlikely The primary outcome was analyzed according to "as treated" and intention to treat (ITT) principle.

	autoimmune disease and males with or without associated autoimmune disease.					group. Therefore, selective reporting was unlikely.	the rivaroxaban arm. The prespecified sample size was 536 patients.	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Bala 2017	Verkeerde interventie (systematisch review over effectiviteit trombocytenaggregatieremmers of anticoagulantia, meestal vitamine-K antagonisten)
Dufrost 2018	Verkeerd study design (systematisch review met bredere inclusiecritria dan RCT's)
Dufrost 2016	Verkeerd study design (systematisch review met bredere inclusiecritria dan RCT's)
Sanchez-Redondo 2019	Verkeerd study design (systematisch review met bredere inclusiecritria dan RCT's)
Tektonidou 2019	Voldoet niet aan PICO (brede focus op management APS)

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: Welk anticoagulans (vitamine K-antagonisten of direct werkende orale anticoagulantia) heeft de grootste effectiviteit en laagste kans op complicaties bij patiënten met veneuze trombose en het antifosfolipiden syndroom?	
Database(s): Medline, Embase	Datum search: 01-05-2020
Periode: ≥ 2010	Talen: Engels

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 – mei 2020	1 exp THROMBOEMBOLISM/ or exp Venous Thrombosis/ or (VTE or venous thrombosis or vein thrombosis or arterial thrombosis or DVT or thrombo-embolic or thromboembolic or thromboembolism* or thrombo-embolism* or pulmonary embolism* or lung embolism*).ti,ab,kw. or exp Pulmonary Embolism/ (186863) 2 exp Antiphospholipid Syndrome/ or antiphospholipid.ti,ab,kw. or aps.ti,ab,kw. or lupus anticoagulans.ti,ab,kw. (21924) 3 exp Anticoagulants/ or exp Rivaroxaban/ or exp Dabigatran/ or (anticoagul* or anti coagul* or antithrombotic or doac* or noac* or rivaroxaban or xarelto or dabigatran or apixaban or edoxaban or thrombin inhibitor* or betrixaban or melagatran or ximelagatran or xi-melagatran or exanta).ti,ab,kw. (271607) 4 1 and 2 and 3 (2105) 5 limit 4 to (english language and yr="2010 -Current") (697) 6 (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/)) (442815) 7 (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$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1974951) 8 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (3417878) 9 5 and 6 (58) 10 (5 and 7) not 9 (71) 11 (5 and 8) not 9 not 10 (166) 12 9 or 10 or 11 (295) = 295	878 (135 SR's, 279 RCT's en 464 observationele studies)
Embase (Elsevier)	('thromboembolism'/exp OR vte:ti,ab OR 'venous thrombosis':ti,ab OR 'vein thrombosis':ti,ab OR 'arterial thrombosis':ti,ab OR dvt:ti,ab OR 'thrombo-embolic':ti,ab OR thromboembolic:ti,ab OR	

	thromboembolism*:ti,ab OR 'thrombo-embolism*':ti,ab OR 'pulmonary embolism*':ti,ab OR 'lung embolism*':ti,ab) AND ('antiphospholipid syndrome'/exp OR antiphospholipid:ti,ab OR aps:ti,ab OR 'lupus anticoagulans':ti,ab) AND ('anticoagulant agent'/exp OR 'rivaroxaban'/exp OR 'dabigatran'/exp OR 'apixaban'/exp OR 'edoxaban'/exp OR 'thrombin inhibitor'/exp OR 'betrixaban'/exp OR 'melagatran'/exp OR 'ximelagatran'/exp OR anticoagul*:ti,ab OR 'anti coagul*':ti,ab OR antithrombotic:ti,ab OR doac*:ti,ab OR noac*:ti,ab OR rivaroxaban:ti,ab OR xarelto:ti,ab OR dabigatran:ti,ab OR apixaban:ti,ab OR edoxaban:ti,ab OR 'thrombin inhibitor*':ti,ab OR betrixaban:ti,ab OR melagatran:ti,ab OR ximelagatran:ti,ab OR 'xi-melagatran':ti,ab OR exanta:ti,ab OR 'direct oral anticoagulant'/exp OR 'direct oral anticoagulant agent'/exp) AND (english)/lim AND (2010-2020)/py NOT 'conference abstract':it *Sytematische reviews* ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo: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) = 110 *RCT's* ('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 = 260 *Observationeel onderzoek* 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 407 Totaal = 777	