

M86

NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie
(eerste herziening)

Deze standaard moet worden geciteerd als:

Baaten GGG, Van Bakel HHC, Ceersing CJ, De Jong J, Lucassen WAM, Van Noortwijk HGC, Sival PPE, Wiersma Tj. NHG-werkgroep Diepe veneuze trombose en longembolie. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (eerste herziening). Huisarts Wet 2015;58(1):26-35.

NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (eerste herziening)



NHG-werkgroep Diepe veneuze trombose en longembolie

Belangrijkste wijziging

- De standaard bevat nu ook aanbevelingen voor het uitsluiten van longembolie en voor de diagnostiek en behandeling van tromboflebitis.

Kernboodschappen

- De huisarts kan bij een deel van de patiënten DVT of longembolie uitsluiten door gebruik te maken van een beslissingsregel bestaande uit gegevens uit de anamnese en lichamelijk onderzoek; en daarnaast een D-dimeerbepaling.
- Als DVT en longembolie na toepassing van de beslissingsregel niet kan worden uitgesloten, is beeldvormend onderzoek noodzakelijk.
- De huisarts kan DVT in veel gevallen zelf behandelen.
- De behandeling van DVT bestaat uit kortdurend LMWH en gedurende drie of zes maanden een cumarinederivaat, afhankelijk van het risicoprofiel van de patiënt; tevens wordt een steunkous aangemeten.
- De behandeling van een (aangetoonde) longembolie vindt plaats in de tweede lijn.

INLEIDING

De NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie geeft richtlijnen voor de preventie, diagnostiek en behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie. Ook tromboflebitis in het been en het post-trombotisch syndroom vallen binnen het domein van deze standaard.^{1,2}

Omdat een DVT en longembolie eenzelfde pathofysiologie hebben, is er voor gekozen deze aandoeningen binnen dezelfde standaard te behandelen. Het vermoeden van een DVT berust meestal op een pijnlijk, gezwollen (onder)been, soms met roodheid en uitgezette venen. Soms zijn er maar weinig klachten en bevindingen. Een longembolie kan (sub)acute kortademigheid geven, pijn bij de ademhaling, tachypneu en tachycardie, al kan de presentatie atypisch

zijn. Longembolieën zijn soms fataal. Op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek alléén kunnen zowel DVT als longembolie niet met voldoende zekerheid worden bevestigd of uitgesloten. Bij een deel van de patiënten kan de huisarts met behulp van beslissingsregels gecombineerd met een D-dimeerbepaling zowel DVT als longembolie met grote waarschijnlijkheid uitsluiten. De huisarts hoeft deze patiënten dan niet te verwijzen. Bij een vermoeden van DVT hoeft tot 49% van de patiënten dan niet te worden verwezen, bij longembolie is dat 45%. Voor definitieve vaststelling van een DVT of longembolie is beeldvormend onderzoek noodzakelijk. Het zorgvuldig vaststellen van DVT of longembolie is belangrijk vanwege de ernst van de aandoening, maar ook omdat de behandeling intensief, langdurig en niet zonder risico is. Het doel van de behandeling van DVT is om uitbreiding van de trombose en longembolieën te voorkomen en de kans op ontwikkeling van het post-trombotisch syndroom te verkleinen. De huisarts kan een DVT zelf behandelen. De behandeling van longembolie wordt ingesteld in de tweede lijn en richt zich op het bestrijden van symptomen en het voorkomen van ernstige (fatale) complicaties en recidieven.

ACHTERGRONDEN

Begrippen

Diepe veneuze trombose (DVT): een bloed-

stolsel in het diepe veneuze systeem. Er is sprake van 'uitgelokte' of *secundaire* DVT indien er een risicofactor is waarvan de DVT duidelijk het gevolg is; het gaat dan om (gips)immobilisatie, een recente operatie, trauma aan het been, oestrogeengebruik (al dan niet in combinatie met progestagenen), maligniteit, zwangerschap of kraambed.³ Deze risicofactoren zijn in de meeste gevallen tijdelijk aanwezig. Indien er géén, of andere dan voornoemde risicofactoren zijn, spreekt men van een *idiopathische* DVT (zie de paragraaf *Risicofactoren*).

DVT in het been kan *distaal* in de kuitvenen, onder het niveau van de knie gelokaliseerd zijn of *proximaal*, in het gebied dat begint bij de trifurcatie van de vena poplitea tot en met de bekkenvenen (figuur 1). Als de trombose zich uitsluitend distaal bevindt, wordt dit aangeduid met *distale trombose* of *geïsoleerde kuitvenetrombose*.

Longembolie: een (gedeeltelijke) afsluiting van een longslagader door een embolie waardoor een deel van de long niet of slechts gedeeltelijk van bloed kan worden voorzien. Een longembolie kan net als een DVT idiopathisch of secundair zijn.

Veneuze trombo-embolie of veneus-trombotische embolie (VTE): een overkoepelend begrip dat zowel DVT als longembolie omvat.

Tromboflebitis of *oppervlakkige veneuze trombose:* een trombotisch proces in een

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd

afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Baaten GGG, Van Bakel HHC, Geersing CJ, De Jong J, Lucassen WAM, Van Noortwijk HCC, Sival PPE, Wiersma TJ. NHG-werkgroep Diepe veneuze trombose en longembolie. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (eerste herziening). Huisarts Wet 2015;58(1):26-35.

oppervlakkige vene met verschijnselen van ontsteking.

Trombofilie: een erfelijke of verworven aanleg tot het ontwikkelen van veneuze trombo-embolie.

Posttrombotisch syndroom: veneuze insufficiëntie als gevolg van een doorgemaakte DVT, gekenmerkt door oedeem, jeuk, pijn, trofische stoornissen, hyperpigmentatie en/of dilatatie van subcutane venen. Ook kunnen – meestal in een gevorderd stadium – eczeem en ulceratie voorkomen.

Epidemiologie

De incidentie van DVT in de huisartsenpraktijk is 0,5 tot 1,5 per 1000 patiënten per jaar en is bij vrouwen hoger dan bij mannen.⁴ De incidentie neemt toe met de leeftijd. In de huisartsenpraktijk is de jaarlijkse incidentie van longembolie ongeveer 0,2 per 1000 patiënten. De huisarts ziet per jaar per normpraktijk circa 10 patiënten met klachten die doen denken aan een DVT van het been en 4 patiënten met verdenking longembolie. Bij ongeveer 2 van de 10 patiënten met een vermoedelijke DVT wordt ook daadwerkelijk de diagnose DVT gesteld en bij 1 van de 8 patiënten met een vermoedelijke longembolie de diagnose longembolie.

Een recidief-DVT of longembolie binnen 5 jaar komt voor bij ongeveer 30% van de patiënten met een idiopathische DVT of longembolie; bij een VTE na een operatie is het recidiefrisico binnen 5 jaar 3%.⁵

Bij 15 tot 50% van de patiënten met DVT treedt het *posttrombotisch syndroom* op.⁶ De kans daarop is het grootst na een recidief-DVT in hetzelfde been.

Risicofactoren

Een VTE wordt als secundair beschouwd als deze optreedt na een recente operatie, trauma van het been, immobilisatie (bijvoorbeeld met gips rond de onderste extremiteit), tijdens oestrogeengebruik (zoals hormonale anticonceptie⁷ en hormonale substitutietherapie), zwangerschap of kraambed.⁸ Indien deze risicofactoren worden weggenomen is de recidiefkans klein. Een VTE bij aanwezigheid van een maligniteit kan be-

schouwd worden als secundair, al is de kans op recidief juist relatief groot als de maligniteit persisteert (tabel 1).

Van diverse andere factoren is bekend dat ze het risico op VTE verhogen

zoals trombofilie, recente tromboflebitis, eerder doorgemaakte VTE, obesitas (BMI > 30 kg/m²), gevorderde leeftijd, chronische ziekten (zoals nierinsufficiëntie, ziekte van Crohn, hartfalen),

Abstract

Dutch College of General Practitioners' Guideline deep venous thrombosis and pulmonary embolism (first revision). Huisarts Wet 2015;58(1):26-35.

The Dutch College of General Practitioners (NHG) has revised its guideline on deep venous thrombosis (DVT) to include recommendations about pulmonary embolism. DVT is a condition in which a blood clot (thrombus) forms in a leg vein. The thrombus may dislodge from its site of origin to travel in the blood to the lungs – a phenomenon called pulmonary embolism (PE). A long-term consequence of DVT is post-thrombotic syndrome. DVT may cause pain and swelling of the leg and reddening of the skin. PE typically presents with subacute/acute dyspnoea, pleuritic pain, tachypnoea, tachycardia, but symptoms can be atypical. PE can be fatal.

Patients with suspected PE presenting with respiratory failure or haemodynamic instability should be referred immediately. In patients with less severe signs, the risk of PE should be assessed using a combination of Well's decision rule for PE and D-dimer test results. Likewise, suspected DVT should be assessed by using the 'primary care decision rule' and D-dimer test results. Patients at increased risk should be referred for computed tomography scanning to exclude PE or for ultrasound of the leg to exclude DVT. If the risk scores and D-dimer levels are not elevated, DVT or PE can be considered excluded.

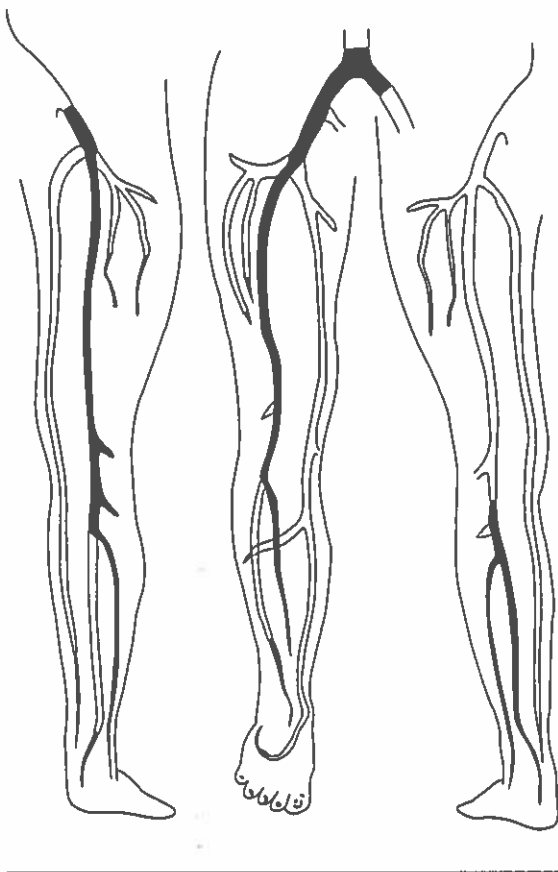
An alternative for quantitative D-dimer testing in the laboratory is a qualitative point of care D-dimer test. This test has several practical advantages: results are available within 10 minutes and the test can be used during home visits. However, the sensitivity is lower than quantitative assays and therefore the risk of false negative results is somewhat higher. Quality standards with respect to test procedures and test storage conditions need to be established.

Conventional ultrasound is preferred to whole leg ultrasound for diagnosing DVT; the latter is sometimes used to visualize the calf veins, to detect distal DVT. If isolated distal DVT is diagnosed, treatment with anticoagulants (with risk of bleeding) is not clearly more advantageous than surveillance ultrasound for 2 weeks.

Proximal DVT is classified as provoked only after recent surgery, trauma of the leg, immobilization, oestrogen use, malignancy, pregnancy, or childbed. DVT in the presence of other risk factors, such as thrombophilia, long-distance travelling, smoking, and obesity, is classified as unprovoked. DVT can usually be treated in primary care, but reasons for referral are age younger than 18, recent or active malignancy, high bleeding risk, and others. Treatment initially consists of daily injections of low-molecular-weight heparin (LMWH) plus coumarin derivatives until the international normalized ratio is higher than 2.0 for at least 2 days. Coumarin derivatives should be continued for 3 months when treating provoked DVT and for 6 months when treating unprovoked DVT. Compression stockings should be worn for 2 years to prevent post-thrombotic syndrome. If the leg is swollen, it should be bandaged before the stockings are put on.

The guideline deals also with superficial thrombophlebitis (SVT), an inflammatory process associated with thrombus formation that affects the superficial veins. Signs include local pain, reddening of the skin, and hardening of the surrounding tissue. SVT carries a small risk of thromboembolic complications. It is usually diagnosed clinically and treated with analgesics and local compression. If SVT is relatively extensive, becomes more extensive, or is located near the knee or groin, ultrasound investigation is advised to measure the size of the thrombus and its extension into or distance from the sapheno-femoral/popliteal junction. SVT of more than 5 cm, near or extending into the deep venous system should be treated with intermediate-dose LMWH for 6 weeks.

Figuur 1 Proximale DVT (links), bekkenvenentrombose (midden) en distale DVT (rechts)



vliegzeilen en roken.⁹ VTE in de aanwezigheid van deze risicofactoren worden als idiopathisch beschouwd. Het is meestal niet mogelijk de risicofactor weg te nemen, daarom geldt in het algemeen dat de recidiefkans groter is bij een idiopathische VTE dan bij secundaire VTE. De reden om onderscheid te maken tussen secundaire en idiopathische VTE is dat de recidiefkans van belang is bij het vaststellen van de duur van de behandeling (zie de paragraaf *Medicamenteuze behandeling*).

Tabel 1 Secundaire VTE

| |
|----------------------------|
| Recente operatie |
| Recent trauma van het been |
| Recente immobilisatie |
| Oestrogeengebruik |
| Zwangerschap of kraambed |
| Maligniteit |

Pathofysiologie¹⁰

Bij het ontstaan van VTE spelen drie factoren een rol, bekend als de trias van Virchow: stasis in de bloedstroom, verandering van de bloedsamenstelling en beschadiging van de vaatwand. Onder fysiologische omstandigheden wordt voortdurend een beperkte hoeveelheid intravasculaire trombine gevormd maar is ook het anticoagulante systeem actief. Bij beschadiging van de vaatwand wordt lokaal een grote hoeveelheid trombine gevormd, dat een essentiële rol speelt bij de bloedstolling. Na de vorming van een stolsel komt de fibrinolyse op gang, waarbij D-dimeren vrijkomen.

Een DVT ontstaat meestal in de kuitvenen. Het merendeel van deze geïsoleerde kuitvenentromboses lost vanzelf weer op, de kans op het ontstaan van een longembolie is klein.¹¹ Een deel van de symptomatische patiënten met DVT presenteert zich met de klassieke klachten van een warm, gezwollen, lokaal drukpijnlijk been met roodheid en uitzetting van de oppervlakkige venen.¹²

Een DVT kan asymptomatisch zijn. Sporadisch ontstaat DVT eerst in een bekkenvene, waarbij de trombus zich naar distaal kan uitbreiden. Posttrombotisch syndroom ontstaat doordat de diepe veneuze trombose heeft geleid tot veneuze klepinsufficiëntie. Daardoor schiet de kuitspierpomp tekort en blijft er in het onderbeen voortdurend een hoge veneuze druk bestaan met als gevolg oedeemvorming en stoornissen in de (micro)circulatie.

Een longembolie ontstaat als er een stolsel losbreekt en via het hart een longarterie bereikt en deze vervolgens afsluit. Een longembolie kan (sub)acute kortademigheid geven, pijn bij de ademhaling, tachypneu en tachycardie, al is de presentatie nogal eens atypisch. Longembolieën zijn soms fataal; bij ambulante, onbehandelde patiënten naar schatting ongeveer 5%.¹⁰

DVT wordt bij circa 70% van de patiënten met longembolie gevonden; bij de overigen wordt verondersteld dat een stolsel in de beenvenen volledig heeft losgelaten en niet meer kan worden getraceerd. Bij ten minste 40 tot 50% van de patiënten met DVT zijn er asympto-

matische longembolieën. Deze kunnen als toevalsbevinding bij beeldvormende diagnostiek worden gevonden.¹⁰ De meeste longembolieën zijn multipel. Het beeld kan progressief zijn, soms met fatale gevolgen. Overlijden kan per acuut optreden als de longarteriën ineens volledig door een embolus worden afgesloten (ruiterembolie). Een zeldzame complicatie van longembolie is chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH), veroorzaakt door obstructie van de longarteriën, waardoor hartfalen kan ontstaan.

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

De huisarts vermoedt de diagnose longembolie vooral op basis van de anamnese. Klachten die bij een eerste presentatie voorkomen zijn (sub)acute dyspneu, pijn op de borst, pijn vastzittend aan de ademhaling, prikkelhoest en hemoptoë.¹³

Bij (telefonische) aanwijzingen voor zeer ernstige dyspneu en/of vermoeden van hemodynamische instabiliteit belt de huisarts de ambulance met U1-indicatie, of laat deze bellen. De huisarts gaat vervolgens zelf naar de patiënt – of blijft daar – tenzij dat regionaal anders is afgesproken. In spoedeisende situaties is lichamelijk onderzoek er vooral op gericht de klinische stabiliteit van de patiënt vast te stellen volgens de ABCDE-systematiek. Zie het [kader bij spoedeisende klachten en bevindinge

Het vermoeden van een DVT berust meestal op een pijnlijk, gezwollen (onder)been, soms met roodheid en uitgezette venen.

Anamnese

Bij een vermoeden van DVT en/of longembolie informeert de huisarts naar:

- ontstaanswijze, acuut of geleidelijk begin, duur en beloop van de klachten;
- aard en lokalisatie van de klachten:
 - dyspneu, pijn op de borst of pijn vastzittend aan de ademhaling, hoesten, hemoptoë;
 - pijn, zwelling, roodheid van de kuit, onderbeen, knie of bovenbeen;
- koorts (ter onderscheid van erysipelas of een pneumonie);

- risicofactoren voor VTE: eerdere episodes van VTE, oestrogeengebruik (vraag expliciet naar anticonceptie en hormoonsuppletie), maligniteiten, recent trauma van het been, operatie, zwangerschap of kraamperiode, immobilisatie, reizen, bekende trombofilie of stollingsproblemen in de familie.

Lichamelijk onderzoek

Bij klachten die wijzen op longembolie

De huisarts:

- meet bloeddruk en bepaalt pols- en ademhalingsfrequentie;
- meet bij dyspneu de zuurstofsaturatie (indien beschikbaar);¹⁴
- ausculteert de longen, waarbij gelet wordt op pleurawrijven;
- meet bij aanwijzingen voor een pneumonie de temperatuur;¹⁴
- inspecteert beide benen op aanwijzingen voor DVT.

Bij klachten die wijzen op DVT

De huisarts:

- inspecteert *beide* benen en let op links-rechtsverschillen:
 - de huid, let op kleurverschil en oedeem;
 - uitgezette niet-variceuze venen bij een liggende patiënt;
- palpeert het aangedane been: drukpijn over het verloop van een vene, drukpijn diep in de kuit;
- meet het verschil (in cm) in de maximale kuitomvang;
- meet de temperatuur bij aanwijzingen voor erysipelas.

Afzonderlijke bevindingen van het lichamelijk onderzoek, waaronder de test volgens Homans, zijn te weinig sensitief en specifiek om DVT te kunnen vaststellen of uitsluiten.¹²

Overwegingen

- Dyspneu, meestal in seconden tot minuten ontstaan, vaak met thoracale pijn, en/of hoesten kan wijzen op een longembolie. Een deel van deze patiënten heeft óók klachten van de kuit of het dijbeen. Lokale thoracale drukpijn, hemoptoë, tachypneu en tachycardie kunnen voorkomen.

Een polsfrequentie > 100/min en een ademhalingsfrequentie > 20/min kunnen wijzen op longembolie. Normale bevindingen sluiten een longembolie niet uit. Bij auscultatie van de longen worden meestal geen of weinig afwijkingen gevonden.¹¹

- Een eenzijdig pijnlijk, gezwollen, rood en warm (onder)been wijst op een DVT.

Voor de besluitvorming over het aanvullend onderzoek gaat de huisarts eerst na of er andere diagnoses dan DVT of longembolie kunnen worden overwogen [tabel 2]. Als de huisarts een DVT of een longembolie vermoedt of wil uitsluiten bepaalt de huisarts met behulp van een beslisregel de risicoscore (zie de paragraaf *Risicoschatting*).

Risicoschatting

De afzonderlijke anamnestiche gegevens en de bevindingen bij het lichamelijk onderzoek hebben een beperkte voorspellende waarde voor het stellen van de diagnose DVT of longembolie of het uitsluiten ervan.¹² Door gebruik te maken van een beslisregel waarmee een risicoscore wordt berekend kan de huisarts onderscheid maken tussen een verhoogd of niet-verhoogd risico op aanwezigheid van DVT of longembolie bij een patiënt [kader **Beslisregel longembolie**] en [kader **Beslisregel DVT**].^{15,16} De beslisregels kunnen niet worden ge-

bruikt bij zwangeren en vrouwen in de kraamperiode, bij klachten die langer dan dertig dagen bestaan en bij patiënten die anticoagulantia gebruiken. Deze patiënten worden verwezen voor aanvullende diagnostiek.

D-dimeerbepaling¹⁷

Binnen enkele uren na de vorming van een stolsel vindt afbraak van de fibrineketens plaats, waarbij D-dimeerfragmenten in de bloedsomloop komen. Een VTE is onwaarschijnlijk als de score op een beslisregel laag is én de D-dimeerbepaling lager dan de afkapwaarde.¹⁴ Een waarde boven de afkapwaarde kan wijzen op een VTE maar ook aanwezig zijn bij een maligniteit, een infectie, zwangerschap, na een operatie of als fysiologische variatie. De diverse D-dimeerbepalingen voor gebruik in het laboratorium verschillen van elkaar; ook de afkapwaarden verschillen.

Bij een verhoogde risicoscore heeft de D-dimeerbepaling geen toegevoegde waarde voor het beleid; een normale of negatieve D-dimeerbepaling sluit dan namelijk DVT of longembolie niet voldoende uit. Bij een niet-verhoogde risicoscore wordt een D-dimeer bepaald. Als een patiënt dan een negatieve of normale uitslag van de D-dimeerbepaling heeft, wordt DVT of longembolie als uitgesloten beschouwd.

Patiënten met een verhoogde risico-

Tabel 2 Differentiaaldiagnose longembolie en DVT

| Differentiaaldiagnose longembolie | Differentiaaldiagnose DVT |
|--|---|
| ■ Myogene pijn | ■ Splerscheur/spierhematoom |
| ■ Ribcontusie | ■ Tromboflebitis (zie [kader Tromboflebitis]) |
| ■ Costochondritis (syndroom van Tietze) | ■ Cellulitis/erysipelas |
| ■ Paniekaanval (zie NHG-Standaard Angst) | ■ Lymfangitis |
| ■ Pneumothorax | ■ Artritis |
| ■ Astma of exacerbatie COPD (zie NHG-Standaarden Astma bij volwassenen en COPD) | ■ (Geruptureerde) bakercyste (zie NHG-Standaard niet-traumatische knieklachten) |
| ■ Acut coronair syndroom of angina pectoris (zie NHG-Standaarden Acut coronair syndroom en Stabiele angina pectoris) | ■ Posttrombotisch syndroom |
| ■ Hartfalen (zie NHG-Standaard Hartfalen) | |
| ■ Pneumonie (zie NHG-Standaard Acute hoesten) | |
| ■ Andere oorzaken van dyspneu en/of thoracale pijnklachten zijn thoracale aorta dissectie, aortaklepstenose, pleuritis, pericarditis, bronchuscarcinoom, metabole acidose, refluxziekte, herpes zoster | |

Handwritten notes: A blue arrow points to the text 'Overwegingen'. A blue line with a yellow speech bubble icon points to the text 'Lokale thoracale drukpijn, hemoptoë, tachypneu en tachycardie kunnen voorkomen.' Below this, there is a handwritten note: '7 tabel lezen rijk?' with a yellow speech bubble icon.

*spaties kloppen nog niet?
(vindt dit niet opvallend en
zie ik met men over vallen...)*

Beslisregel longembolie
Beslisregel en risicoscore (Wells-regel longembolie)

| | |
|--|-----|
| 1. Klinische tekenen van trombosebeen (ten minste zwelling en pijn bij palpatie) | 3 |
| 2. Longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose | 3 |
| 3. Hartfrequentie hoger dan 100/min | 1,5 |
| 4. Immobilisatie (ten minste 3 dagen) of operatie in 4 voorafgaande weken | 1,5 |
| 5. DVT of longembolie in voorgeschiedenis | 1,5 |
| 6. Hemoptoë | 1 |
| 7. Maligniteit (tot 6 maanden na laatste behandeling, of tijdens palliatie) | 1 |

Score ≤ 4 : niet verhoogd, bepaal D-dimeer
Score $\geq 4,5$: verhoogd, verwijst naar internist of longarts

Beslisregel DVT
Beslisregel en risicoscore (Eerstelijnsbeslisregel DVT)

| | |
|---|---|
| 1. Mannelijk geslacht | 1 |
| 2. Gebruik systemische oestrogenen of prikpil (zoals anticonceptiecombinatiepreparaten: pil, hormoonring, pleister) ¹⁹ | 1 |
| 3. Aanwezigheid maligniteit | 1 |
| 4. Operatie ondergaan in de laatste maand | 1 |
| 5. Afwezigheid van trauma dat zwelling in kuit verklaart | 1 |
| 6. Uitgezette venen van het been | 1 |
| 7. Verschil maximale kuitomvang ≥ 3 cm | 2 |

Score ≤ 3 : niet verhoogd, bepaal D-dimeer
Score ≥ 4 : verhoogd, vraag echografie van het been aan

Evaluatie

Longembolie

- Bij spoedeisende klachten en bevindingen, zie kader **Bij spoedeisende klachten en bevindingen**.
- Bij minder spoedeisende klachten en bevindingen (geen of lichte dyspneu, hemodynamisch stabiel) en een vermoeden van longembolie kan de beslisregel longembolie in combinatie met D-dimeerbepaling worden gebruikt.
 - Risicoscore beslisregel longembolie: ≤ 4 en D-dimeer negatief of normaal: longembolie voldoende uitgesloten.²⁰
 - Risicoscore beslisregel longembolie: $\geq 4,5$ óf D-dimeer positief of verhoogd: verwijst direct naar internist of longarts voor nadere diagnostiek.

DVT

- Risicoscore beslisregel DVT ≤ 3 én D-dimeer negatief of normaal: DVT voldoende uitgesloten.
- Risicoscore beslisregel DVT ≥ 4 óf D-dimeer positief of verhoogd: verhoogd risico op DVT. Vraag dezelfde dag een 2-puntscompressie-echografie aan.^{21,22}
- 2-puntscompressie-echografie heeft de voorkeur. Echografie waarbij ook de kuitvenen worden onderzocht (3-puntscompressie-echografie ofwel echografie van het hele been) wordt niet geadviseerd.²³
- Overleg bij een vermoeden van een recidief-DVT in hetzelfde been voorafgaand aan de echo met een radioloog, omdat echografische diagnostiek in dit geval minder betrouwbaar is.²⁴
- Geef éénmalig een injectie LMWH [tabel 4] als echografie niet op dezelfde dag kan worden verricht; een echo op dezelfde dag heeft echter stellig de voorkeur.²⁵ Zorg er bij een éénmalige LMWH gift voor dat de echo de volgende dag wordt gemaakt.

De huisarts draagt er mede zorg voor dat de uitslag van de echografie hem, of de dienstdoende huisarts(enpost) dezelfde dag bereikt. Afhankelijk van de

score op longembolie of een verhoogde uitslag van de D-dimeerbepaling worden meteen verwezen naar de internist of longarts.

Bij patiënten met een verhoogde risicoscore op DVT óf bij verhoogde uitslag van de D-dimeerbepaling, vraagt de huisarts echografie van het been aan.

- Een D-dimeerbepaling wordt *altijd* gebruikt in combinatie met een klinische beslisregel.
- Een voorwaarde voor gebruik van de beslisregels is dat de huisarts dezelfde dag moet kunnen beschikken over de uitslag van een D-dimeerbepaling. De beschikbaarheid van laboratoriumdiagnostiek verschilt per regio (afnametijden, aanwezigheid huisartsenlab, uitsluitend ziekenhuislab). Het is raadzaam de wachttijd op de uitslag van een D-dimeerbepaling na te gaan, zeker aan het eind van de werkdag.
- De huisarts draagt er mede zorg voor dat de uitslag hem of haar snel bereikt. Afhankelijk van de lokale organisatie belt de huisarts bijvoorbeeld met de klinisch chemicus om de D-dimeer aan te melden, of schrijft een duidelijk verzoek de uitslag door te bellen of te faxen; voorzien van een telefoonnummer op het aanvraagformulier.

- De huisarts spreekt met de patiënt af dat deze (telefonisch) bereikbaar moet blijven zodat de uitslag van de test meteen kan worden doorgegeven.
- In plaats van een D-dimeerbepaling in een laboratorium kan de huisarts een Point of Care Test (POCT) D-dimeerbepaling gebruiken die voldoende betrouwbaar is voor gebruik in de huisartsenpraktijk.^{18,19} Eén van deze geschikte POCT D-dimeertests is een eenvoudige kwalitatieve bepaling (uitslag positief of negatief) waarvoor geen apparatuur nodig is ('sneltest'). POCT D-dimeerbepalingen hebben een duidelijke praktische meerwaarde voor de huisarts, omdat direct in de spreekkamer of bij de patiënt thuis het beleid kan worden bepaald en niet gewacht hoeft te worden op de uitslag van het laboratorium. Om gebruik te maken van een POCT D-dimeer bepaling moet aan kwaliteitsvoorwaarden worden voldaan; het nagaan en borgen van het bewaren van de test en een zorgvuldige afnametechniek. Bij het gebruik van POCT D-dimeertesten wordt aanbevolen om hierover regionaal samen te werken met een klinisch chemicus of arts klinische chemie van het lokale laboratorium.

*Zin aanpassen
zie mail
gebruik systematische oestrogenen*

lokale organisatie belt de huisarts bijvoorbeeld met de radiologie of SEH om de aanvraag aan te melden, of schrijft een duidelijk verzoek de uitslag door te bellen of te faxen; voorzien van een telefoonnummer op het aanvraagformulier. Dit geldt ook indien een eenmalige gift LMWH wordt gegeven. Als de huisarts een vastgestelde DVT zelf wenst te behandelen is het raadzaam dit duidelijk te vermelden en ook met de radiologie, SEH en de patiënt te communiceren.

Evaluatie uitslag echografie:

- Onderscheid bij een echografisch vastgestelde DVT:
 - idiopathische DVT;
 - secundaire DVT (na operatie, trauma, gips immobilisatie, oestrogeengebruik).
- In sommige situaties doet men echografie van het hele been en maakt

zie mail

men melding van een eventuele gepleerde kuitvenetrombose.²³

niet-afwijkende echografie:

- Bij een niet-afwijkende echo en zwelling van het gehele been moet de mogelijkheid van een (geïsoleerde) bekkenvenetrombose worden overwogen. Overleg met radioloog over nadere diagnostiek.
- Een negatieve 2-puntscompressie-echografie wordt bij *aanhoudende klachten* na 5 tot 7 dagen herhaald. Is de echo wederom negatief, dan is DVT uitgesloten.
- Bij een sterk vermoeden van DVT, ondanks een tweede negatieve 2-puntscompressie-echografie, wordt overlegd met een internist.
- Een niet-afwijkende echo van het hele been waarbij ook de kuitvenen zijn onderzocht hoeft niet te worden herhaald.²⁴

Spoeisende klachten en bevindingen

In spoedeisende situaties is lichamelijk onderzoek vooral op gericht de klinische stabiliteit van de patiënt vast te stellen volgens de ABCDE-systematiek. Bij ernstige dyspneu waarbij de huisarts een longembolie vermoedt en/of bij hemodynamische instabiliteit: bel direct een ambulance met U1-indicatie, of laat dat doen. De huisarts blijft bij de patiënt tot de ambulance is gearriveerd, tenzij dit regionaal anders is afgesproken.

- Zorg bij respiratoir falen, indien beschikbaar, voor zuurstof (10 tot 15 liter per minuut) via een non-rebreathingmasker. Streef naar een zuurstofsaturatie tussen 94 en 98%; bij COPD-patiënten tussen 90 tot 92%. Bij het bereiken van de streefwaarde wordt een zuurstofbril toegepast (zuurstofflow 1 tot 6 liter/ minuut op geleide van de zuurstofsaturatie) (gebaseerd op Farmacotherapeutische richtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties).
- Breng zo mogelijk een waaknaald in; spuit deze door met 2 ml NaCl 0,9%.

Dit heeft te maken met de afgesproken samenwerking met de internist of longarts

RICHTLIJNEN BELEID

Longembolie

Patiënten met matige dyspneu zonder tekenen van hemodynamische instabiliteit bij wie een longembolie op grond van de beslislregel niet is uitgesloten worden dezelfde dag naar internist of longarts verwezen.

DVT

Behandeling door de huisarts²⁵

De behandeling van DVT van de onderste extremiteiten kan geheel in de eerste lijn plaatsvinden, mits er lokale of regionale samenwerkingsafspraken met de wijkverpleging of thuiszorg, trombosedienst, steunkousbandagist en internist zijn en er geen bijkomende redenen zijn voor behandeling in de tweede lijn. Zie [kader Redenen voor behandeling van DVT in de tweede lijn]. De behandeling bestaat uit initieel LMWH, het starten van cumarinederivaten in samenwerking met de trombosedienst, het (laten) zwachtelen van het been en het aanmeten van steunkousen. Zie [Checklist voor behandeling DVT door de huisarts].

Diagnose en beleid tromboflebitis
 Oppervlakkige tromboflebitis heeft een risico van enkele procenten op uitbreiding naar DVT.²⁶ Lokalisatie in de hoofdstam van de vena saphena magna vormt het grootste risico op uitbreiding.

Stel de diagnose *tromboflebitis* bij pijn, roodheid en zwelling ter plaatse van een oppervlakkige vene die bij palpatie vast aanvoelt, als een koord of een streng.

- Bij tromboflebitis wordt een conservatief beleid geadviseerd: als pijnstilling wordt paracetamol geadviseerd of een NSAID in een standaarddosering (zie de Farmacotherapeutische richtlijn Pijnbestrijding). Lokale kompressen kunnen worden voorgeschreven. Controleer na een week, of eerder bij toename van klachten. Aanvullende diagnostiek is meestal niet nodig.
- Alleen bij een (fors) grotere tromboflebitis of bij uitbreiding van de tromboflebitis en/of indien deze in de buurt van de verbinding met het diepe systeem komt (lies of knie) is echografie geïndiceerd. De precieze grootte van de tromboflebitis waarbij de huisarts een echo zou moeten overwegen is niet goed aan te geven. De vraagstelling bij de echo is of er een tromboflebitis aantoonbaar is en indien aanwezig hoe groot deze is en of deze in de buurt van een verbinding met het diepe systeem gelokaliseerd is. De huisarts draagt er mede zorg voor dat de uitslag hem bereikt. Als de huisarts een vastgestelde tromboflebitis zelf wenst te behandelen is het raadzaam dit duidelijk te vermelden en ook met de radiologie, SEH en de patiënt te communiceren.
- Bij een *echografisch* vastgestelde tromboflebitis van > 5 cm of in de buurt van een verbinding met het diepe systeem is behandeling geïndiceerd. De huisarts kan zelf (off-label) behandelen met een intermediaire dosering LMWH gedurende 6 weken, of hiervoor verwijzen naar de internist²⁷ [tabel 3].
- Bij herhaald optreden van oppervlakkige tromboflebitis (arbitrair: binnen 6 maanden) is verwijzing naar de internist aangewezen ter uitsluiting van een onderliggend lijden (zoals een maligniteit).

Tabel 3 Eenmaal daags doseerbare subcutaan LMWH bij de behandeling van tromboflebitis

| Gewicht | Nadroparine 9500 IE/ml | Enoxaparine 100 mg/ml |
|--------------|------------------------|-----------------------|
| 50 tot 90 kg | 1 dd 0,6 ml (5700 IE) | 1 dd 0,4 ml (40 mg) |
| > 90 kg | 1 dd 0,8 ml (7600 IE) | 1 dd 0,6 ml (60 mg) |

Geïsoleerde kuitvenetrombose: het risico op uitbreiding van de trombose en/of het ontstaan van een longembolie bij een ge-

Redenen voor behandeling van DVT in de tweede lijn¹⁰

- Vermoeden van longembolie (zie de paragraaf *Risicoschatting*).
- Leeftijd jonger dan 18 jaar of gewicht < 50 kg.
- Extreem overgewicht (BMI > 50 kg/m² of gewicht > 150 kg).
- Zwangerschap en kraamperiode.
- Bekende nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min).
- Diastolische bloeddruk herhaaldelijk > 120 mmHg.
- (Psycho)sociale redenen waardoor thuisbehandeling niet mogelijk is.
- Sterk verhoogd risico op ernstige bloeding; zoals recente (gastro-intestinale of cerebrale) bloeding, ernstige leverinsufficiëntie.
- Aanwezigheid of behandeling van maligniteit in de laatste 12 maanden.³¹
- Recidief-DVT (huisarts kan behandeling zelf starten, daarna verwijzen voor vaststellen behandelduur en de wenselijkheid van aanvullend onderzoek).


isoleerde kuitvenetrombose is gering.³¹ Bij een geïsoleerde kuitvenetrombose is er geen duidelijke voorkeur voor medicamenteuze behandeling dan wel voor alléén echografisch vervolgen (bijvoorbeeld na één en na twee weken, daarna alleen bij toename van klachten).²⁹

Indien mogelijk wordt op basis van regionale afspraken voor één van deze strategieën gekozen; anders in overleg met de patiënt.

Indien gekozen wordt voor medicamenteuze behandeling duurt deze drie maanden en is deze verder gelijk aan de behandeling van proximale DVT inclusief zwachtelen en steunkousen.

Als de keus valt op echografisch vervolgen, wordt bij proximale uitbreiding alsnog medicamenteus behandeld.

Voorlichting en advies

De huisarts geeft u  over de ontstaanswijze van DVT, waarbij aandacht wordt besteed aan de risicofactoren die bij de patiënt aanwezig zijn en of deze kunnen worden weggenomen. De huisarts bespreekt het doel van de behandeling; het voorkomen van complicaties zoals longembolie en posttrombotisch syndroom. De huisarts geeft aan bij welke klachten de patiënt opnieuw contact moet opnemen: toenemende zwelling van het been, bloedingen of klachten die kunnen wijzen op een longembolie zoals dyspneu, tachy-

pneu, pijn op de borst en/of vastzittend aan de ademhaling, hoesten of hemoptoë.

De huisarts legt uit hoe de (thuis) behandeling praktisch vorm krijgt: antistolling met cumarinederivaten en kortdurend LMWH, compressief zwachtelen gevolgd door steunkousen. Bedrust is niet nodig.³¹

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting, kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over diepe veneuze trombose of longembolie op de NHG-publiekswaarschuwing www.thuisarts.nl of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven (via het HIS of de NHG-ConsultWijzer). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

Niet-medicamenteuze behandeling


Om de zwelling te behandelen wordt het dragen van therapeutische elastische kousen (steunkousen) geadviseerd;³¹ bij de aanwezigheid van oedeem wordt het been eerst compressief gezwachteld met korte rekwachtels (zie de NHG-Standaard *Ulcus cruris venosum*).³⁴ Voor een goede compressie moet het verband aanvankelijk 2 maal per week worden verwisseld (of vaker als het verband afzakt), tot het oedeem voldoende is afgenomen, en daarna eenmaal per week. Het verband blijft dag en nacht zitten. Bij geringe zwelling hoeft niet te worden gezwachteld en volstaat een steunpantykous of dubbel compressief buisverband. Zodra er geen oedeem (meer) aanwezig is, worden steunkousen (klasse III = 34 tot 46 mmHg op enkelniveau) aangemeten. Ter preventie van het posttrombotisch syndroom worden de steunkousen 2 jaar gedragen.^{35,36} Na een jaar kan desgewenst worden nagegaan of het been slank blijft zonder steunkousen.³¹ De patiënt kan de steunkous daarna blijven dragen als dit minder klachten

geeft. Steunkousen moeten worden aangemeten door een gediplomeerd leverancier of een dermatoloog of fleboloog die zich op dit terrein heeft gespecialiseerd. Steunkousen worden alleen overdag gedragen.

Medicamenteuze behandeling

Patiënten met een DVT worden met antistollingsmedicatie behandeld om een longembolie of uitbreiding van de trombose te voorkomen.³⁷ Zodra de diagnose is gesteld, wordt gestart met subcutane laagmoleculairgewichtheparine-injecties (LMWH)³⁸ voor de initiële behandeling en met een cumarinederivaat voor de langetermijnbehandeling.³⁹ Het voorschrijven van *directe antistollingsmiddelen* (DOAC's) wordt niet aanbevolen vanwege onbekendheid van de risico's omdat deze middelen nog betrekkelijk kort op de markt zijn, en er nog weinig ervaring in de eerste lijn mee is.⁴⁰ Wanneer de patiënt een duidelijke voorkeur heeft voor een DOAC, zal deze daarvoor (eenmalig) een internist moeten consulteren. Zie voor de contra-indicaties en aanvullende voorwaarden de NHG-Standaard *Atriumfibrilleren*. Antistollingsbehandeling gaat gepaard met een verhoogd risico op bloedingen.³⁹ De behandeling met cumarinederivaten vindt plaats onder begeleiding van de trombosedienst. De huisarts informeert de trombosedienst over bestaande (relatieve) contra-indicaties en spreekt indien mogelijk een stopdatum af (zie *Behandelduur*).

Laagmoleculairgewichtheparine-injecties (LMWH)

Gestart wordt met een LMWH (enoxaparine of  parine), subcutaan toegediend in een therapeutische dosering, bij voorkeur eenmaal daags, op geleide van het lichaamsgewicht [tabel 3]. De LMWH moet ten minste 5 dagen worden gecontinueerd en kan

Tabel 4 Eenmaal daags doseerbare LMWH bij de behandeling van DVT

| Gewicht (kg) | Nadroparine 19.000 IE/ml | Enoxaparine 100 mg/ml | Enoxaparine 150 mg/ml |
|--------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 50 tot 70 | 1 dd 0,6 ml (11.400 IE) | 1 dd 1 ml (100 mg) | |
| 70 tot 90 | 1 dd 0,8 ml (15.200 IE) | | 1 dd 0,8 ml (120 mg) |
| 90 tot 110 | 1 dd 0,8 ml (15.200 IE) | | 1 dd 1,0 ml (150 mg) |

Bij gewicht < 50 kg of > 110 kg raadpleeg het Farmacotherapeutisch Kompas.

Niet met MWP verwijzen

curvity met curv

worden gestaakt als de INR ('international normalized ratio') stabiel en gedurende ten minste 2 dagen > 2,0 is. De INR-streefwaarde is 2,5 met een therapeutische breedte van 2,0 tot 3,5. Bij patiënten ouder dan 70 jaar of bij comorbiditeit (zoals diabetes, cardiovasculaire of nieraandoeningen) wordt de eGFR (creatinineklaring) bepaald; bij een eGFR < 30 ml/min wordt de patiënt verwezen naar de internist.

Cumarinederivaten

Gelijktijdig met de LMWH-injecties wordt begonnen met een cumarinederivaat. In Nederland heeft men de beschikking over het kortwerkende acenocoumarol 1 mg en het langwerkende fenprocoumon 3 mg. Voor welk cumarinederivaat wordt gekozen, is afhankelijk van afspraken met de plaatselijke trombosedienst. In het algemeen adviseren de trombosediensten de tabletten eenmaal per dag 's avonds in te nemen, zodat bij een sterk afwijkende INR de dosering nog op de dag van controle kan worden aangepast. (Zie ook de NHG-LESA Antistolling). Start de antistollingsbehandeling met een op-laaddosis volgens [tabel 5].

- Bij patiënten met een hoge leeftijd (arbitrair > 70 jaar) is het raadzaam te beginnen met een lagere dosering, zie [tabel 5]. De vervolgdosering wordt bepaald op geleide van de INR.
- Let op interacties, zoals bij gebruik van miconazol (oromucosaal, vaginaal en cutaan), co-trimoxazol, salicylaten (doseringen > 100 mg/dag), piroxicam en fenylbutazon. Deze middelen kunnen in combinatie met cumarinederivaten een ernstige verstoring van het antistollingsniveau geven.
- Ga bij patiënten die al andere antistollingsmiddelen gebruiken, zoals acetylsalicylzuur, dipyridamol of clopidogrel, na of deze na de start met het cumarinederivaat moeten worden voortgezet, eventueel in overleg met de oorspronkelijke voorschrijvers. Gelijktijdig gebruik van een cumarinederivaat met andere antistollingsmiddelen is niet vanzelfsprekend.

Tabel 5 Opstartschema acenocoumarol en fenprocoumon

| | Acenocoumarol 1 mg ≤ 70 jaar | relatieve contra-indicatie of > 70 jaar | Fenprocoumon 3 mg ≤ 70 jaar | relatieve contra-indicatie of > 70 jaar |
|------------|---------------------------------|--|--------------------------------|--|
| eerste dag | 6 mg (6 tabletten) | 1 mg (1 tablet) | 12 mg (4 tabletten) | 6 mg (2 tabletten) |
| tweede dag | 4 mg (4 tabletten) | 2 mg (2 tabletten) | 6 mg (2 tabletten) | 3 mg (1 tablet) |
| derde dag | 2 mg (2 tabletten) | 1 mg (1 tablet) | 3 mg (1 tablet) | 1.5 mg (0.5 tablet) |

Anticonceptie en andere hormonale behandeling met oestrogenen

Bij een VTE bij een vrouw in de vruchtbare leeftijd wordt de wenselijkheid of noodzaak van anticonceptie tijdens de behandeling én daarna besproken.

Omdat cumarinederivaten teratogeen zijn, dient zwangerschap te worden voorkomen. Hormonale anticonceptie met oestrogenen is trombogeen (en in principe gecontra-indiceerd), maar kan desondanks worden voortgezet tot het cumarinederivaat wordt gestaakt. Dit geeft tijdens behandeling met cumarinederivaten géén relevant verhoogd risico op VTE. Als geen anticonceptie wordt gebruikt is van belang dat deze meteen bij het starten van cumarinederivaten adequaat wordt geregeld. Een hormoonspiraal, koperspiraal of de pil met alleen progestageen kunnen worden voorgeschreven. (Zie de paragraaf Preventie van (recidief-)VTE en de NHG-Standaard Anticonceptie).

Behandelduur*

Voor de duur van de behandeling worden de volgende patiëntengroepen onderscheiden:

- Eerste episode *secundaire* DVT: behandel gedurende drie maanden.
- Eerste episode *idiopathische* DVT: behandel gedurende zes maanden.
- *Geïsoleerde kuitvenetrombose*: indien wordt gekozen voor een medicamenteuze behandeling: behandel zowel secundaire als idiopathische geïsoleerde kuitvenetrombose gedurende drie maanden.
- *Recidief-DVT*: start behandeling en verwijs naar de internist voor bepaling noodzakelijkheid onderzoek naar onderliggende risicofactoren en bepaling behandelduur.

Acetylsalicylzuur

De effectiviteit van acetylsalicylzuur ter preventie van een recidief-VTE is onvoldoende aangetoond en wordt niet geadviseerd.⁴¹

CONTROLE

Controle bij behandeling DVT door de huisarts

Als het initiële beleid is ingesteld (LMWH, trombosedienst, zwachtelen/steunkous, instructie), ziet de huisarts de patiënt uiterlijk een week nadat de DVT is vastgesteld terug voor controle.

Besteed bij de controle aandacht aan de volgende punten:

- klachten van het been;
- therapietrouw/complicaties van de antistolling;
- wanneer de LMWH-injecties kunnen worden gestaakt (in overleg met de trombosedienst);
- de compressietherapie of steunkousen (al aangemeten?);
- adviseer om meteen contact op te nemen bij klachten die kunnen wijzen op een longembolie.

Na het staken van de cumarinederivaten Wees alert op recidieven, instrueer de patiënt bij klachten te komen.

ONDERZOEK NAAR ONDERLIGGENDE OORZAKEN EN PREVENTIE VAN (RECIDIEF)VTE

Diagnostiek naar trombofilie

Onderzoek naar erfelijke trombofilie via een verwijzing naar de internist wordt overwogen bij patiënten met familiale VTE (verschillende familieleden in meer dan één generatie met DVT of longembolie). Onderzoek naar erfelijke of verworven trombofilie bij patiënten met VTE zonder positieve familieanamnese wordt niet aanbevolen, omdat de uitslag

geen gevolgen heeft voor het therapeutisch beleid.^{41,44}

Diagnostiek naar maligniteit

Routinematige diagnostiek naar de aanwezigheid van een maligniteit bij patiënten met VTE wordt niet aanbevolen.^{45,46} Bij een klinisch vermoeden van een onderliggende maligniteit wordt gericht nadere diagnostiek uitgevoerd. In de jaren na een VTE is de kans op een maligniteit verhoogd.

Anticonceptie

Bij vrouwen die een VTE hebben gehad is gebruik van systemische oestrogenen gecontra-indiceerd; de combinatiepil, hormoonpleister en vaginale hormoonring worden afgeraden. Het risico op trombose is mogelijk ook verhoogd bij

gebruik van de prikpil; over de risico's van het implantatiestaafje zijn onvoldoende gegevens. Een hormoon of koperspiraal en de pil met alleen progesterageen kunnen worden voorgeschreven. Ook kan sterilisatie worden overwogen. Zie de NHG-Standaard Anticonceptie.

Reizen

Uit onderzoek lijkt het risico op DVT voor reizigers uit de algemene populatie zeer gering verhoogd. Het risico neemt toe naarmate de reis langer duurt.⁴⁷ Voor reizigers zonder bekende risicofactoren zijn, onafhankelijk van de lengte van de vlucht, geen extra maatregelen nodig.⁴⁸

Reizigers die > 4 uur vliegen en één of meer risicofactoren op VTE hebben worden geadviseerd frequent de kuitspier te bewegen, regelmatig te lopen en dehy-

dratie te vermijden door tijdens de vlucht voldoende te drinken. Een elastische kous tot aan de knie (klasse II, enkeldruk 15 tot 30 mmHg) is mogelijk effectief in het verlagen van het risico op trombose en kan worden overwogen. Profylactisch gebruik van acetylsalicylzuur bij vlieg-reizen wordt afgeraden, omdat dit het risico op DVT niet verlaagt.⁴⁸

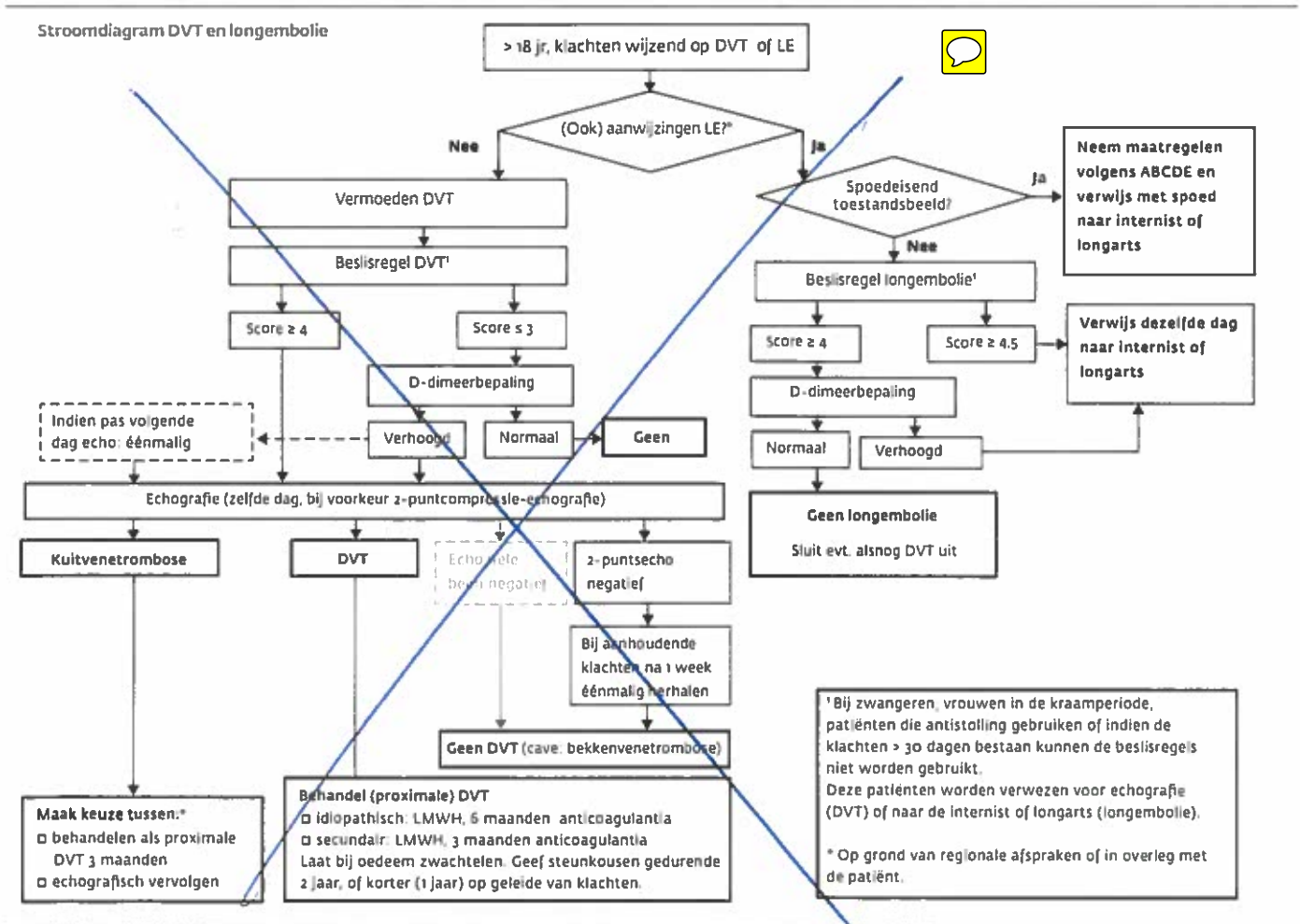
Langdurige bedlegerigheid

Bij langdurige, niet recent ontstane, bedlegerigheid in de thuissituatie of in verzorgingshuizen is niet aangetoond dat tromboseprofylaxe effectief is.^{49,50}

CONSULTATIE/VERWIJZING

Verwijzing naar de internist of longarts is geïndiceerd bij vermoeden van longembolie; de urgentie is afhankelijk van:

Figuur 2 Stroomdiagram DVT en longembolie



⇒ van het samevattingshaak overnemen.

- forse of spoedeisende klachten (U1-indicatie);
- verhoogde risicoscore beslisregel longembolie of afwijkende D-dimeerbepaling (direct, internist of longarts).

zijn verhoogd
 Patiënten < 18 jaar worden bij verdenking van longembolie direct verwezen naar de kinderarts.

Verwijzing naar de internist (tenzij ander vermeld) is geïndiceerd bij:

- zwangeren en patiënten in de kraamperiode met een DVT;
- patiënten met een recidief-DVT; ook als het gaat om het andere been (voor onderzoek naar onderliggende risicofactoren en vaststelling van de behandelduur);
- patiënten met progressie van de DVT ondanks behandeling;
- patiënten bij wie het risico op een ernstige bloeding is verhoogd;
- patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min);

- diastolische bloeddruk herhaaldelijk > 120 mmHg;
- patiënten met extreem overgewicht (BMI > 50 of gewicht > 150 kg);
- (psycho)sociale redenen waardoor thuisbehandeling niet mogelijk is;
- patiënten met een aangetoonde familiale DVT of longembolie (verschillende familieleden in meer dan één generatie met DVT of longembolie) bij wie de initiële behandeling door de huisarts is gestart, kunnen worden verwezen voor nadere diagnostiek en bepaling van de behandelduur.

Patiënten < 18 jaar worden bij vermoeden DVT verwezen naar de kinderarts.

Consultatie van een radioloog is geïndiceerd bij:

- een vermoeden van een recidief-DVT in hetzelfde been (overleg over de diagnostiek).

Consultatie van de internist is geïndiceerd bij:

- een wens tot langdurige behandeling bij patiënten met een idiopathische DVT én een laag risico op bloedingen die de kans op een recidief willen minimaliseren;
- bij bekende trombofilie (overleg over de duur van de behandeling);
- patiënten met een maligniteit en DVT (overleg over de afstemming van het beleid met de behandelend specialist);
- een blijvend (sterk) vermoeden van DVT, ondanks (herhaald) negatieve compressie-echografie;
- een vermoeden van een recidief-DVT onder adequaat ingestelde antistolling;

© 2015 Nederlands Huisartsen Genootschap

NOTEN EN LITERAATUUR

Zie voor de noten en de literatuur www.henw.org, rubriek NHG-Standaard.

Totstandkoming

Nadat werd besloten te beginnen met de herziening van de NHG-Standaard Diepe veneuze trombose startte in juni 2013 een werkgroep diepe venetrombose en longembolie. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt.

De werkgroep bestond uit de volgende leden: dr. G.G.G. Baaten, huisarts te Haarlem; dr. G.J. Geersing, huisarts te Amsterdam; dr. W.A.M. Lucassen, huisarts te Zwaag; H.C.C. van Noordwijk-Bonga, huisarts te Almere; H.H.C. Rutten-van Bakel, huisarts te Waalwijk; P.P.E. Sival, huisarts te Utrecht. Dr. J. de Jong, huisarts niet-praktiserend en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap begeleidde de werkgroep en deed de redactie. Dr. Tj. Wiersma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van deze afdeling, M.M. Verduijn als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie, en dr. J.S. Burgers als hoofd van deze afdeling. L. Koch en M. Kruyswijk waren betrokken als medewerker van de afdeling Implementatie. Prof.dr. M.V. Huisman, internist-vasculaire geneeskunde in het LUMC te Leiden, was adviseur namens de Nederlandse Internisten Vereniging en voorzager gedurende de totstandkoming van de standaard. Door de leden van de werkgroep werd één belangverstengeling gemeld: dr. G.J. Geersing doet onderzoek dat gefinancierd wordt door ZORRO; dit is een door

Boehringer Ingelheim gefinancierd en gefinancierd onderzoeksfonds waarvan de gelden door onafhankelijke advies- en programmaraden worden beheerd. Boehringer Ingelheim is de fabrikant van dabigatran. De overige werkgroepleden hebben geen belangverstengeling vermeld. Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de standaard op www.nhg.org.

In april 2014 vond er een focusgroep met 9 huisartsen, 2 aios en 1 observator plaats geleid door F. Jacobi. Ook werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten M. le Comte, F. Harkes-Idzinga, A. Horikx, K. de Leest en dr. T. Schalekamp allen apotheker namens KNMP; dr. D. Bijl, arts-epidemioloog en hoofdredacteur *Geneesmiddelenbulletin*; dr. J.J. Oltvoort, senior beleidsadviseur gezondheidseconomie namens Nefarma; R. Tourbi-Ezzahiri, medisch adviseur, namens Zorgverzekeraars Nederland (ZN); F. Broekhuijsen-Kaper, apotheker, namens het College voor Zorgverzekeringen (CVZ); M. Favié namens Bogin; M. Nelissen, apotheker en P. Geels, specialist ouderengeneeskunde niet-praktiserend, namens Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM); N. Delvaux, huisarts, namens Domus Medica België, de Vlaamse vereniging van huisartsen; prof.dr. P.W. Kamphuisen en prof.dr. S. Middeldorp namens de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV); Dr. R. Oudega, huisarts; S. Daalhuizen, H.J.B. van der Slegt-Maatman en M. Werkman-Bol en M.G.J. Meijns MANP, ver-

pleegkundig specialist chronische zorg namens de V&VN Eerstelijnsverpleegkundigen; R.J. Snijder namens de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT); prof.dr. M.W. de Haan, namens de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVVR), sectie interventieradiologie (NGIR); M. Fokkert, Y. Henskens, J. Ruinemans-Koerts, R. Slingerlands, S. Smits, A.K. Stroobants en dr. J.J.C.M. van de Leur, namens de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC); prof.dr. J.J. Michiels, senior internist, trombosebeenvoeronderzoek, Medisch Diagnostisch Centrum Rijnmond en Goedhardt Instituut Rotterdam en J.M. Michiels, huisarts; dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur *Huisarts & Wetenschap*. Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft. Prof. dr. J.W.M. Muris en J.J.A.M. van Dongen hebben namens de NAS tijdens de commentaar-ronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. In juli 2014 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. De procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden zijn ook in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org).

NOTEN

1 Andere manifestaties van trombose

Andere zeldzame manifestaties van veneuze trombose zoals armvenentrombose, cerebrale veneuze trombose, trombose van de vena porta, het Budd-Chiarisyndroom, trombose van de vena centralis retinae en trombose bij kinderen vallen buiten het bestek van deze NHG-Standaard. Ook de preventie van trombose na een operatie valt buiten het domein van deze standaard.

2 Lokalisatie DVT

Het voorkomen van DVT in de onderste extremiteiten en de distributie van trombose in het been zijn in verschillende onderzoeken bekeken. In een retrospectief onderzoek bij patiënten met een klinisch vermoeden van DVT (n = 562) werd de distributie van trombose met een venogram vastgesteld. In 189 gevallen (prevalentie 35 tot 95%; 95%-BI 31 tot 39%) werd trombose aangetroffen: bij 164 patiënten zowel proximaal als distaal, bij 23 patiënten alleen distaal en bij 2 patiënten alleen proximaal [Cogo 1993].

In een retrospectief onderzoek werd bij alle patiënten die met de diagnose longembolie (n = 38) of DVT van de onderste extremiteiten (n = 191) waren opgenomen de distributie van de veneuze trombi bekeken. De verdeling van de lokalisatie van de trombi was: vena poplitea 77%, vena femoralis superficialis 76%, vena femoralis communis 65%, vena tibialis posterior 23%, vena iliaca externa 21%, vena iliaca communis 9%, vena saphena magna 7% en vena cava inferior 2%. Bij slechts 22% van de patiënten was er sprake van één lokalisatie van de trombus. Bij 14% van de patiënten werd ook in het asymptomatische been DVT vastgesteld [Fard 2001]. In een cohortonderzoek (n = 21.680; leeftijd > 45 jaar; follow-up 7,6 jaar) werden 267 gevallen van DVT geïdentificeerd, 58 gevallen van longembolie en 41 gevallen van DVT met longembolie. Van de DVT was 91% gelokaliseerd in de onderste extremiteiten [Cushman 2004].

DVT komt het meest voor in de onderste extremiteiten. De gedachte dat de meeste gevallen van trombose in de kuit beginnen en kunnen opstijgen, wordt doorgaans bevestigd in onderzoek [Philbrick 1988].

3 Idiopathische en secundaire VTE

In de Engelstalige literatuur wordt een verschil gemaakt tussen VTE met een risicofactor, secundaire ofwel 'uitgelokte' (in het Engels *provoked*) en 'idiopathische' VTE zonder tijdelijke risicofactor (Engels: *unprovoked*) [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2009]. Er is discussie over de vraag welke tijdelijke factoren aangewezen kunnen worden als directe oorzaak van een VTE, oftewel wanneer een VTE secundair genoemd moet worden. Over het algemeen wordt VTE waarbij er recent trauma van het been is, een recente operatie, of recente (gips)immobilisatie als 'evident' secundair beschouwd. Over andere factoren zoals oestrogeengebruik is de literatuur niet eensluidend, het is bijvoorbeeld de vraag of een VTE bij een vrouw die al vijftien jaar orale anticonceptie gebruikt secundair genoemd zou moeten worden.

De term 'idiopathisch' is enigszins ongelukkig gekozen omdat deze onterecht suggereert dat er geen (tijdelijke) risicoverhogende factor aanwezig is, terwijl dit soms wel het geval lijkt te zijn (familiale VTE, roken, varices, reizen) (zie *Risicofactoren*). Het onderscheid is vooral relevant voor de recidiefkans (zie noot 5 en 4). Als de factor waardoor de VTE is ontstaan wordt weggenomen, is de recidiefkans lager.

VTE's die ontstaan bij maligniteiten kunnen als secundair worden beschouwd, maar worden wegens de grote recidiefkans ingedeeld bij de idiopathische DVT. Deze patiënten worden verwezen. Hetzelfde geldt voor zwangere vrouwen en vrouwen in de kraamperiode.

4 Incidentie DVT en longembolie

In de Tweede Nationale Studie was de incidentie van tromboflebitis/thrombose (ICPC-code K94) in de huisartsenpraktijk 1,8 per 1000 patiënten per jaar. De incidentie bij mannen was 1,2 en bij vrouwen 2,3 per 1000 patiënten per jaar. De incidentie steeg met de leeftijd: bij mannen van 0,2 (15 tot 24 jaar) tot 6,5 (> 75 jaar) per 1000 patiënten per jaar, bij vrouwen van 0,3 (15 tot 24 jaar) tot 9,3 (> 75 jaar) per 1000 patiënten per jaar. De incidentie van longembolie (ICPC-code K93) was 0,2; bij mannen 0,2, bij vrouwen 0,3 per 1000 patiënten per jaar. Ook de incidentie van longembolie steeg zowel bij mannen als bij vrouwen met de leeftijd: bij mannen van 0,1 (15 tot 24 jaar) tot 1,0 (> 75 jaar), bij vrouwen van 0,1 (15 tot 24 jaar) tot 1,0 (> 75 jaar) per 1000 patiënten per jaar [Van der Linden 2004].

In de Continue Morbiditeits Registratie (CMR) Nijmegen was de gemiddelde incidentie van diepe veneuze trombose 0,5 per 1000 patiënten per jaar. Het betrof meestal patiënten ouder dan 45 jaar; mannen ongeveer even vaak als vrouwen [Van de Lisdonk 2003].

In een Nederlands onderzoek in de eerste lijn werden 1295 patiënten, bij wie de huisarts DVT vermoedde, verwezen voor echografie. Bij 289 patiënten (22%) bleek DVT aanwezig [Oudega 2005a].

In een eveneens Nederlands onderzoek in de eerste lijn werden 598 patiënten, bij wie de huisarts longembolie vermoedde, verwezen voor nadere diagnostiek. Bij 73 patiënten (12,2%) bleek een longembolie aanwezig [Geersing 2012]. Uit deze percentages kan worden afgeleid dat de huisarts een DVT ongeveer 5 keer vaker vermoedt dan deze wordt vastgesteld, voor een longembolie is dat ongeveer 8 maal zo vaak.

Tijdens de zwangerschap en de kraamperiode is de incidentie van VTE sterk verhoogd, vooral door met zwangerschap geassocieerde veranderingen in de bloedstolling. In de literatuur wordt een prevalentie van VTE beschreven van 0,5 tot 3 per 1000 zwangeren en kraamvrouwen [Toglia 1996] (zie de NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode en de NHG-Standaard Preconceptiezorg).

5 Recidiefkans VTE

In een meta-analyse van 18 onderzoeken met in totaal 3186 patiënten vond men dat de recidiefrequentie van VTE direct na het staken van de behandeling relatief hoog was, om daarna snel af te nemen en na negen maanden te stabiliseren [Van Dongen 2003]. In de richtlijn van de American College of Chest Physicians (ACCP) worden de kansen op een recidief-VTE na het stoppen van anticoagulantia nagegaan. Deze zijn - deels - gebaseerd op een systematische review van 15 onderzoeken waarbij onderscheid werd gemaakt tussen idiopathische VTE, VTE geprovoceerd door chirurgie en VTE als gevolg van een niet-chirurgische risicofactor zoals oestrogenen, zwangerschap, trauma van het been, vliegreis > 8 uur. Patiënten met een maligniteit werden geëxcludeerd [Iorio 2010]. In de ACCP-richtlijn worden de volgende geschatte cumulatieve risico's vermeld: indien de VTE een gevolg was van een operatie: 1% na 1 jaar en 3% na 5 jaar; bij niet-chirurgische reversibele factoren: 5% na 1 jaar en 15% na 5 jaar; bij idiopathische VTE 10% na 1 jaar en 30% na 5 jaar [Kearon 2012].

6 Incidentie posttrombotisch syndroom (PTS)

Over de precieze incidentie en het moment waarop de eerste symptomen van PTS zich manifesteren bestaat geen consensus. Dit heeft voornamelijk te maken met de verschillende patiëntengroepen die in diverse onderzoeken worden ingesloten, het ontbreken van een gematchte controlegroep, variaties in follow-upduur en het hanteren van verschillende definities van PTS.

In een uitgebreide review werden de prospectieve onderzoeken naar PTS na een symptomatische DVT besproken. De cumulatieve incidenties liepen uiteen van 15 tot 50%. PTS ontwikkelt zich binnen 1 à 2 jaar na een DVT. Het ontstaan van een recidief aan hetzelfde been was sterk geassocieerd met het risico op PTS [Kahn 2004].

7 Risico op trombose bij gebruik hormonale anticonceptiepil

Het risico op DVT en longembolie wordt verhoogd door gebruik van een combinatiepreparaat (oestrogenen met progestageen; pil, ring of pleister). Van de combinatiepillen heeft de tweede generatiepil het minst verhoogde risico (5 tot 7 op 10.000 gebruikers per jaar, niet-gebruikers ongeveer 2 per 10.000 per jaar). De derde- en vierdegeneratiepil hebben een dubbel verhoogd risico ten opzichte van de tweede generatie, namelijk 6 tot 12 op 10.000 gebruikers per jaar. (Zie de NHG-Standaard Anticonceptie, EMA rapport 2013).

Het risico op veneuze trombose is vooral in het eerste jaar van het gebruik verhoogd.

8 Risicofactoren DVT en longembolie

DVT en longembolie hebben gemeenschappelijke risicofactoren. De in de standaard opgenomen lijst is gelimiteerd tot de voor de huisarts relevante (onafhankelijke) risicofactoren voor DVT waarover consensus bestaat. Daarnaast zijn er risicofactoren waarover de literatuur niet eensluidend is (waaronder leeftijd en hospitalisatie). Risicofactoren kunnen tijdelijk of blijvend aanwezig zijn. De aanwezigheid van een blijvende/chronische risicofactor verhoogt het risico op een recidief-VTE [White 2004]. In een (genest) patiëntcontroleonderzoek in de eerste en tweede lijn in Olmsted County (Verenigde Staten) (ongeveer 106.000 inwoners) werden in de periode 1976 tot 1990 625 patiënten geïdentificeerd met een eerste VTE; deze patiënten werden gematcht met 625 patiënten zonder VTE. Blijft in een ziekenhuis of verpleeghuis, operatie, maligniteit, chemotherapie, neurologische aandoeningen met parese, varices en oppervlakkige tromboflebitis bleken belangrijke en onafhankelijke risicofactoren voor VTE. Zwangerschap en kraambed, gebruik van orale anticonceptiva en hormoengebruik werden in dit onderzoek, in tegenstelling tot andere onderzoeken, niet als risicofactor geïdentificeerd, waarschijnlijk door het kleine aantal patiënten dat in dit onderzoek tot deze categorie behoorde [Heit 2000].

In een tweede onderzoek werden gegevens van 2 cohorten (n = 21.680, leeftijd > 45 jaar), uit verschillende regio's in de Verenigde Staten, samengevoegd. De cohorten werden 7,6 jaar gevolgd om de incidentie van DVT en longembolie vast te stellen. Er werden 267 gevallen van DVT geïdentificeerd, 58 gevallen van longembolie en 41 gevallen van DVT met longembolie. Van de DVT was 91% in de onderste extremiteiten gelokaliseerd, 7% in de bovenste extremiteiten. In 48% van de gevallen was de trombose idiopathisch, 52% was secundair [Cushman 2004].

Bij het merendeel van de patiënten met secundaire trombose is meer dan één onderliggende risicofactor aanwezig; de meestvoorkomende risicofactoren waren maligniteit (48%), ziekenhuisopname (52%), operatie (42%) en groot trauma (6%). Een maligniteit bleek de enige statistisch significante onafhankelijke voorspeller van een recidief-DVT (RR 9,2; 95%-BI 2 tot 41,7) en was de enige onafhankelijke factor die geassocieerd was met toegenomen mortaliteit (RR 5,2; 95%-BI 1,4 tot 19,9) [Cushman 2004].

9 Risico op trombose door roken

Het risico van roken op een VTE werd nagegaan in een meta-analyse van 13 cohort- en 19 patiëntcontroleonderzoeken met in totaal 3.966.184 patiënten van wie 35.151 een VTE kregen. De follow-up varieerde tussen de onderzoeken van 5 tot 20 jaar, bij 27 onderzoeken was deze meer dan 10 jaar. Het gepoolde RR op VTE voor mensen die ooit hadden gerookt of dat nog steeds deden was 1,17 (95%-BI 1,09 tot 1,25) ten opzichte van mensen die nooit hadden gerookt. Het gepoolde RR voor mensen die nog steeds rookten was 1,23 (95%-BI 1,14 tot 1,33) ten opzichte van mensen die nooit hadden gerookt [Cheng 2013]. Roken geeft dus een geringe verhoging van het risico op VTE.

Spaties
verschillen!

10 DVT en longembolie – natuurlijk beloop

Diepe veneuze trombose van de beenvenen is de meest frequente oorzaak van longembolieën. Beide aandoeningen worden beschouwd als uitingen van hetzelfde ziektebeeld en worden daarom ook wel aangeduid met de overkoepelende term veneuze trombo-embolie (VTE). Een DVT ontstaat meestal in de kuitvenen. Het merendeel van de kuitvenentrombi lost vanzelf weer op. Bij een trombose die zich beperkt tot de kuitvenen is de kans op een longembolie klein (zie noot 11). Een deel van deze distale trombi groeit door naar een proximale gelegen vene en kan dan aanleiding geven tot een longembolie. De mortaliteit van DVT hangt nauw samen met het ontstaan van longembolieën. DVT kan bij zo'n 70% van de patiënten met longembolie worden gevonden; bij de overige patiënten wordt verondersteld dat het volledige stelsel heeft losgelaten [Riedel 2001]. Omgekeerd werden bij 40% tot 50% van de patiënten met een symptomatische proximale DVT asymptomatische longembolieën gevonden (hoge waarschijnlijkheid op longembolie op een ventilatieperfusiescan). Omdat de sensitiviteit van een perfusiescan niet optimaal is, ligt het werkelijke percentage mogelijk nog hoger [Kearon 2003]. DVT gelokaliseerd in het bovenbeen heeft een aanzienlijk risico op het ontwikkelen van een (subklinische) longembolie. Het natuurlijk beloop van een symptomatische longembolie is niet goed bekend, omdat het na de introductie van heparine onethisch is dergelijk onderzoek te verrichten.

Mortaliteit van longembolie bij ambulante patiënten

De kans op overlijden aan een longembolie is niet exact bekend. In de literatuur worden percentages van wel 18 tot 35% genoemd, deze zijn echter gebaseerd op oud onderzoek met lage patiëntenaantallen en methodologische tekortkomingen. Een analyse van gemiste of onbehandelde longembolieën bij ambulante patiënten gaf een schatting van een mortaliteit van ongeveer 5% [Calder 2005].

11 Geïsoleerde kuitvenetrombose – natuurlijk beloop

In een systematische review uit 2012 naar het natuurlijk beloop van een trombose onder het niveau van de knie, een 'geïsoleerde kuitvenetrombose', werden 31 onderzoeken vergeleken: 6 RCT's en 25 cohortonderzoeken [Masuda 2012]. De kwaliteit van de onderzoeken liep sterk uiteen. Het gemiddelde percentage progressie was 15% bij niet behandelde patiënten; als de analyse werd gedaan met de kwalitatief betere onderzoeken 8%. Bij 8% was progressie van de trombose binnen de kuitvenen, bij 4% naar de vena poplitea, en bij 3% naar de vena femoralis. Bij 0,4% van de patiënten waren er longembolieën. Volgens de reviewers moet dit met terughoudendheid worden gerapporteerd vanwege de matige kwaliteit van de onderzoeken. Mogelijk is het percentage (veel) lager in laagrisicogroepen (secundaire trombose).

12 Voorspellende waarde klachten en symptomen DVT

In een meta-analyse van 54 diagnostische cohortonderzoeken bij patiënten met het vermoeden van DVT (n = 6000) werden de positieve en negatieve likelihood ratio's (LR) van individuele anamnestiche gegevens en symptomen, het klinische oordeel van de arts en de Wells-regel bekeken [Coodacre 2005a]. Vrijwel alle onderzoeken werden uitgevoerd in de tweede lijn. In de analyse werden de volgende kenmerken bekeken: pijn in de kuit, zwelling van de kuit, DVT in de voorgeschiedenis, maligniteit, recente immobilisatie, recente chirurgische ingreep, obesitas, verschil in omtrek van de kuit, teken van Homans, warmte, gespannenheid van de kuit, erytheem, oedeem, Wells-regel en klinisch oordeel van de arts. Met geen enkel afzonderlijk anamnestiche gegeven of symptoom kon betrouwbaar een DVT worden aangetoond of uitgesloten. Enige waarde hadden de volgende bevindingen: DVT in de voorgeschiedenis en een maligniteit verhoogden het risico op een DVT (gepoolde positieve LR respectievelijk 2,25 (95%-BI 1,57

tot 3,23) en 2,71 (95%-BI 2,16 tot 3,39). Een DVT in de voorgeschiedenis, een maligniteit, recente immobilisatie, verschil in kuitomtrek en recente chirurgie hadden een gepoolde positieve LR van respectievelijk 2,25 (95%-BI 1,57 tot 3,23), 2,71 (95%-BI 2,16 tot 3,39), 1,98 (95%-BI 1,7 tot 2,3), 1,8 (95%-BI 1,48 tot 2,19) en 1,76 (95%-BI 1,4 tot 2,2). De afwezigheid van zwelling van de kuit en verschil in kuitomtrek hadden een gepoolde negatieve LR van 0,67 (95%-BI 0,58 tot 0,78), respectievelijk 0,57 (95%-BI 0,44 tot 0,72). De test volgens Homans had een positieve LR 1,40 (95%-BI 1,1 tot 0,66) en een negatieve LR 0,87 (95%-BI 0,79 tot 0,96). De positieve LR van een verhoogde risicoscore op de Wells-regel was aanzienlijk hoger 5,2 (95%-BI 4,0 tot 6,0). Bij een niet-verhoogde risicoscore was de negatieve LR 0,25 (95%-BI 0,21 tot 0,29).

13 Klachten en bevindingen bij longembolie

In een cohort van 192 patiënten bij wie een acute longembolie was aangetoond met een CT-scan werd nagegaan welke symptomen en klachten patiënten met een longembolie hebben. Anamnestiche had 79% van de patiënten last van dyspneu, bij 16% alleen bij inspanning. De dyspneu ontstond in seconden (41%), minuten (26%), uren (14%) of dagen (19%). Thoracale pijn vastzittend aan de ademhaling trad op bij 47% van de patiënten, hoesten bij 43%. Ongeveer 40% van de patiënten had 606 klachten van de kuit of het dijbeen.

Bij lichamenlijk onderzoek werd bij 54% van de patiënten een tachypneu (> 20/min) gevonden, bij 24% tachycardie (> 100/min). Bij auscultatie van de longen werden slechts bij 26% van de patiënten afwijkingen gevonden, waaronder verminderd ademgeruis (12%) en crepitiaties (14%). Bij 47% van de patiënten werden tekenen van DVT aan kuit of dijbeen gevonden. Circulatoire collaps trad bij 8% van de patiënten op [Stein 1997].

In het AMUSE-2-cohortonderzoek (zie noot 16) werd bij 73 van de 598 geïncludeerde patiënten een longembolie geconstateerd (prevalentie 12%); bij hen werd een vergelijkbare symptomatologie gevonden: pijn vastzittend aan de ademhaling (66%), acute dyspneu (56%), acuut begin van de klachten (77%), hoesten (34%), eenzijdige pijn in het been (40%), hemoptoë (7%). De gemiddelde duur van de klachten was 6 dagen. Bij lichamenlijk onderzoek vond de huisarts bij 34% van de patiënten tachycardie, bij 29% tachypneu, en bij 36% tekenen van DVT [Lucassen 2013].

Thoracale drukpijn

Bij 965 patiënten bij wie op een spoedeisende hulp een longembolie werd vermoed werd nagegaan hoe vaak er thoracale drukpijn bij palpatie aanwezig was. Thoracale drukpijn was aanwezig bij 38 van de 222 patiënten met een longembolie (sensitiviteit 17%; 95%-BI 13 tot 23%) en afwezig bij 590 van de 743 patiënten zonder longembolie (specificiteit 79%; 95%-BI 76% tot 82%).

De positieve LR was 0,83 (95%-BI 0,60 tot 1,14) en de negatieve LR was 1,04 (95%-BI 0,97 tot 1,12). Ondanks de vele methodologische beperkingen van dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat met de aanwezigheid van lokale drukpijn een longembolie niet kan worden uitgesloten [Le Gal 2005].

14 Zuurstofsaturiëring en meting van de lichaamstemperatuur

Saturatiemeting: in de standaard is gestreefd naar het beperken van het lichamenlijk onderzoek tot items die bijdragen aan de differentiële diagnostiek en goed uitvoerbaar zijn, en waarvan de uitkomsten vrijwel altijd goed interpreteerbaar zijn en beleidsconsequenties hebben. Wanneer een longembolie zich als spoedeisende klacht presenteert is een benadering volgens ABCDE-systeem noodzakelijk. Ook bij een minder spoedeisende presentatie waarbij een longembolie wordt overwogen is bepaling van bloeddruk, pols en ademfrequentie noodzakelijk ter uitsluiting van circulatieproblemen en problemen in de zuurstofvoorziening. Omdat tegenwoordig veel huisartsen(posten) de beschikking hebben over een saturatiemeter heeft de saturatiemeting een

plaats gekregen in deze standaard. In een onderzoek uitgevoerd op 12 Amerikaanse SEH en 1 SEH in Nieuw-Zeeland onder 8138 patiënten bij wie een longembolie werd overwogen, werd onder meer de waarde van saturatiemeting geëvalueerd. Bij 1666 patiënten onder de 50 jaar was er een lage klinische verdenking (gebaseerd op het klinische oordeel van de arts en niet gebaseerd op een klinische beslisregel) en bleek een saturatie > 95%, in combinatie met een pols < 100/min, geen oestrogeen gebruik, geen hemoptoë, geen operatie afgelopen 4 weken, geen eerdere VTE en geen zwelling van het been een longembolie veilig uit te sluiten [Kline 2008]. Na 45 dagen follow-up bleken 15 patiënten toch een VTE te hebben en 1 was overleden (1,0% 95%-BI 0,6 tot 1,6%); de oorzaak van het overlijden wordt niet vermeld. Deze bevindingen zijn niet afkomstig uit de eerste lijn en er is dus onvoldoende evidence om een longembolie op grond van een normale saturatie uit te sluiten. Een lage zuurstof saturatie zal echter de verdenking op relevante pathologie vergroten en in veel gevallen tot handelen leiden, al is deze bevinding niet specifiek voor een longembolie.

Meting lichaamstemperatuur: het meten van de lichaamstemperatuur heeft vooral differentiaalagnostische betekenis. Bij roodheid van het been en koorts is erysipelas meer waarschijnlijk, en bij dyspneu, hoesten en koorts wordt een pneumonie waarschijnlijker. Om deze redenen wordt het meten van de lichaamstemperatuur in de standaard geadviseerd; al sluit de aanwezigheid van koorts zowel DVT als longembolie niet volledig uit.

15 Uitsluiten DVT met beslisregels: de Wells-regel en de eerstelijnsbeslisregel

Risicofactoren met klinische beslisregels voor DVT

Door het gebruik van beslisregels kan bij symptomatische patiënten het risico op DVT worden gestratificeerd. Hierbij wordt gebruikgemaakt van een score op basis van anamnestiche, bevindingen bij lichamenlijk onderzoek, risicofactoren en andere factoren zoals een mogelijke alternatieve diagnose. De bekendste beslisregel is de Wells-regel [Wells 1995]. Hierin werd aanvankelijk een stratificatie gemaakt in 3 categorieën: een laag, intermediair of hoog risico op trombose, maar in 2003 werd de regel aangepast en de uitkomst dichotoom: DVT 'waarschijnlijk' of 'onwaarschijnlijk'. In een meta-analyse in de NICE-richtlijn uit 2012 werden de testkarakteristieken van de Wells-regel alleen (zonder D-dimeer) nagegaan op basis van 26 onderzoeken, waarvan het merendeel de originele Wells-regel met 3 uitkomstcategorieën gebruikten. De referentietest was in de meeste onderzoeken echografie. De gepoolde sensitiviteit was 0,89 (95%-BI 0,86 tot 0,92); de range in de afzonderlijke onderzoeken was 77 tot 98%. De specificiteit was 0,48 (95%-BI 0,40 tot 0,56), met een range in de afzonderlijke onderzoeken van 37 tot 58%. De negatief voorspellende waarde werd in (slechts) 5 van deze onderzoeken gerapporteerd en lag tussen de 81,1 en 98,3%. De positief voorspellende waarde lag tussen de 14,2 en 63,0%. De kwaliteit van deze evidence was volgens de opstellers van de NICE-richtlijn matig (verlaagd vanwege imprecisie) [NICE 2012].

Bruikbaarheid Wells-regel in de eerste lijn

Om de bruikbaarheid van de trichotome Wells-regel voor de huisarts na te gaan werden in een cross-sectioneel onderzoek onder 110 Nederlandse huisartsen 1295 patiënten geïncludeerd bij wie een DVT werd vermoed, meestal op basis van aanwezigheid van zwelling, roodheid en/of pijn in de onderste extremiteiten. Patiënten met klachten die meer dan 30 dagen bestonden en patiënten bij wie een longembolie werd vermoed, werden geëxcludeerd. De huisartsen kregen een beperkte training in het gebruik van de Wells-regel. D-dimeertesten werden in het ziekenhuislaboratorium verricht. De diagnose DVT werd gesteld met echografie, die indien de eerste echo negatief was, na 7 dagen werd herhaald. In de groep met een laag risico op trombose (op grond van de Wells-regel) bleek bij 12% van de patiënten een proximale DVT voor te

? well of
"niet"?

komen. Dat is 4 keer zo veel als in het initiële cohort in het onderzoek van Wells. Wanneer een lage score op de Wells-regel (s 1) werd gecombineerd met een normale D-dimeertest, bleek bij 2,9% van de onderzochte patiënten een DVT te bestaan. Op grond hiervan werd geconcludeerd dat in de huisartsenpraktijk de trichotome Wells-regel onvoldoende bruikbaar is [Oudega 2005b].

Introductie eerstelijnsbeslisregel DVT

Op basis van gegevens uit voor genoemd onderzoek is in Nederland een eerstelijnsbeslisregel ontwikkeld bestaande uit 7 items die kunnen worden verkregen door anamnese en lichamenlijk onderzoek en een D-dimeerbepaling. Van de 16 potentiële predictoren bleken er 7 onafhankelijke voorspelers. Een afkappunt van ≤ 3 (ofwel ≥ 4) leek het meest optimaal: 293 van de 1295 patiënten (23%) zouden niet hoeven worden verwezen. In deze groep bleek bij 2 patiënten (0,7%) bij echografie toch een DVT aanwezig te zijn [Oudega 2005a].

Deze eerstelijnsbeslisregel/D-dimeer werd gevalideerd in een vervolgonderzoek, waarin 532 opeenvolgende patiënten bij wie een DVT werd vermoed door (dezelfde) 110 huisartsen werden geïncludeerd. Een positieve D-dimeer werd geteld als 6 punten. Bij de score 0 tot 3 ($n = 112$; 21%) werd geen enkele DVT gevonden (negatief voorspellende waarde = 100%). Het percentage patiënten dat niet zou hoeven worden verwezen was vergelijkbaar met het percentage in het eerdere cohort (23%). De positief voorspellende waarde bij het afkappunt ≥ 4 was 23% [Toll 2006].

In een vervolgonderzoek (AMUSE 1) werden 1028 patiënten geïncludeerd bij wie door de huisarts een DVT werd vermoed. Patiënten met een score ≤ 3 en een negatieve kwalitatieve POCT D-dimeerbepaling ($n = 500$; 49%) werden niet verwezen voor echografie. Bij 7 van hen (1,4%; 95%-BI, 0,6 tot 2,9%) bleek bij de 3 maanden follow-up alsnog een VTE (2 longembolie, 5 DVT) aanwezig. Er werden 502 patiënten verwezen, bij 499 werd echografie verricht en bij 125 patiënten werd een DVT vastgesteld. Bij 4 van de 374 patiënten met een normale echografie werd gedurende de 3 maanden follow-up alsnog een VTE geconstateerd (1,1%; 95%-BI 0,3 tot 2,7%). De prevalentie van DVT was in dit onderzoek 13,5% lager dan bij de eerdere onderzoeken van Oudega en Toll. Oorzaak hiervan kan zijn dat een DVT laagdrempeliger werd vermoed dan bij de eerdere onderzoeken. Het is dus een 'schijnbare' prevalentiedaling. Mogelijk verklaart dit waarom een groter aantal patiënten niet hoefde te worden verwezen dan in de eerdere onderzoeken van Oudega en Toll (respectievelijk 23% en 21%). Daarnaast is de sensitiviteit van de kwalitatieve POCT D-dimeertest wat lager dan die van de kwantitatieve die in de eerdere onderzoeken werd gebruikt. [Buller 2009]

Conclusie: de eerstelijnsbeslisregel in combinatie met de D-dimeerbepaling is voldoende veilig om DVT uit te sluiten.

Score van het item 'gebruik systemische oestrogenen of prikpil' in de eerstelijnsbeslisregel DVT bij gebruik van oestrogenen en/of progesteron in een andere vorm dan de combinatiepil

Combinatie oestrogenen en progesteron: bij het ontwikkelen en valideren van de eerstelijnsbeslisregel DVT is alleen 'orale anticonceptie' als diagnostische variabele geïdentificeerd en in de beslisregel opgenomen [Oudega 2005a]. Omdat de hormoonpleister en de vaginale hormoonring werken door systemische afgifte van oestrogenen (en progestagenen), en omdat beide methoden geassocieerd zijn met een verhoogde kans op trombose (zie de NHG-Standaard Anticonceptie) worden deze beschouwd als vergelijkbaar met orale anticonceptie en als item op de beslisregel gescoord. Het item is daarmee verruimd en veranderd in 'gebruik systemische oestrogenen'. Op grond van dezelfde redenering wordt ook bij gebruik van hormonale substitutietherapie bij overgangsklachten het item 'gebruik systemische oestrogenen' op de beslisregel gescoord.

Alleen progesteron: er zijn op basis van een patiëntcontroleonderzoek aanwijzingen dat gebruik van een depot-medroxyprogesteronacetaat geassocie-

eerd is met een verhoogd risico op veneuze trombose (OR 3,6; 95%-BI 1,8 tot 7,1) (zie de NHG-Standaard Anticonceptie). Om deze reden is 'gebruik van de prikpil' aan het item toegevoegd. Over de risico's van het implantatiestaafje kon geen uitspraak gedaan worden. Het risico bij een hormoonspiraal was niet verhoogd OR 0,3 (95%-BI 0,1 tot 1,1) [Van Hylckama 2010]. Ook het risico bij gebruik van de pil met alleen progesteron (desogestrel 75 microg) was niet verhoogd (RR 1,10; 95%-BI 0,35 tot 3,41) [Liddegaard 2009]. De kwaliteit van deze evidence is laag.

Overweging: het scoren van het item 'gebruik systemische oestrogenen of prikpil' bij anticonceptie door middel van pleister of vaginale hormoonring en hormonale substitutietherapie berust op pathofysiologische overwegingen. De consequenties van deze verruiming beperkt zich tot een eventuele extra verwijzing voor echografie.

Advies: bij gebruik van een vaginale hormoonring, hormoonpleister, hormonale substitutietherapie en bij de prikpil wordt het item op de beslisregel 'gebruik hormonale anticonceptie of prikpil' gescoord.

Uitsluiten longembolie met een beslisregel

Anamnese en lichamenlijk onderzoek alléén geven onvoldoende houvast om bij een vermoeden van longembolie deze met zekerheid te kunnen vaststellen of uitsluiten [Goldhaber 2003]. In de tweede lijn wordt al enige tijd een klinische beslisregel gebruikt (Wells-regel voor longembolie) [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2009].

Deze beslisregel stratificeert het risico op longembolie aan de hand van 6 objectieve klinische items en 1 subjectief item (zie hieronder) waaraan punten worden toegekend. Aanvankelijk werd het risico in 3 categorieën gestratificeerd (trichotoom): 0 tot 1 punt: laag risico, 2 tot 6 intermediair, ≥ 7 hoog [Wells 1998]. Later werd stratificatie in 2 categorieën (dichotoom) geïntroduceerd: ≤ 4 onwaarschijnlijk of > 4 waarschijnlijk [Wells 2001]. Bij patiënten met een laag risico op een longembolie wordt aansluitend een D-dimeertest uitgevoerd. Bij een normale testuitslag kan een longembolie als uitgesloten worden beschouwd. Bij een verhoogd risico of een verhoogde D-dimeer is verdere beeldvormende diagnostiek (meestal CT-scan, pulmonalisangiografie of longperfusiescintigrafie) nodig om de diagnose te stellen of uit te sluiten.

De Wells-regel is gevalideerd (zie verder) hoewel er sprake is van enige interwaarnemervariatie voornamelijk door het subjectieve item 'andere diagnose minder waarschijnlijk dan LE'. Andere beslisregels zonder subjectieve items zoals de (gereviseerde) Geneva-score [Wicki 2001, Le Gal 2006] zijn minder uitgebreid onderzocht en niet gevalideerd in de eerste lijn.

Vóórkomen van longembolie (en DVT) na 'uitsluiten' met beslisregel en D-dimeer in de tweede lijn

In een meta-analyse van 4 onderzoeken met in totaal 5801 patiënten bij wie een longembolie werd vermoed werd nagegaan of dit op basis van een Wells-score ≤ 4 en een normale D-dimeer voldoende kon worden uitgesloten [Pasha 2010]. Alleen onderzoeken met een dichotome Wells-score werden geïncludeerd. De 4 geïncludeerde onderzoeken waren prospectief en de uitval (lost to follow-up) was laag (0,0 tot 0,7%). In totaal werden 1660 patiënten niet met anticoagulantia behandeld op grond van een lage score op de Wells-regel (≤ 4) en een normale D-dimeer. Zes van de 1660 patiënten kregen een symptomatische VTE in de 3 maanden follow-up (gewogen, gepoolde incidentie 0,34%; 95%-BI 0,036 tot 0,96%). Eén van hen overleed aan een longembolie (gewogen, gepoolde incidentie 0,10%; 95%-BI 0,0017 tot 0,46%). De negatief voorspellende waarde van een Wells-score ≤ 4 en een normale D-dimeer voor het niet krijgen van een klinische VTE was 99,7% (95%-BI 99,0 tot 99,9%).

Conclusie: longembolie kan voldoende worden uitgesloten bij een Wells-score ≤ 4 en een normale D-dimeer in de tweede lijn.

Vóórkomen van longembolie na 'uitsluiten' op grond van klinische inschatting en D-dimeer versus beslisregel en D-

dimeer in de tweede lijn

In een meta-analyse van 52 onderzoeken met in totaal 55.268 patiënten werd de mogelijkheid nagegaan om longembolie uit te sluiten op grond van een klinische inschatting dan wel met behulp van klinische beslisregels, beide al of niet in combinatie met een D-dimeertest [Lucassen 2011]. Onder een klinische inschatting werd een risicoschatting op grond van anamnese en lichamenlijk onderzoek verstaan, en in sommige gevallen laboratoriumonderzoek, thoraxfoto en/of ECC. Onderzoeken werden geïncludeerd indien er werd vergeleken met een referentietest (perfusie of CT-scan, angiografie, autopsie, of de aanwezigheid van een DVT) en de follow-up diende ten minste 45 dagen te zijn. Alle geïncludeerde onderzoeken vonden plaats in de tweede lijn.

De gepoolde sensitiviteit van een klinische inschatting, zonder D-dimeer (15 onderzoeken) was 0,85 (95%-BI 0,78 tot 0,90), de specificiteit was 0,51 (95%-BI 0,39 tot 0,63). De gepoolde sensitiviteit van de beslisregels liep uiteen van 0,60 tot 0,91 en de gepoolde specificiteit van 0,37 tot 0,80. De conclusie van de onderzoekers was dat zowel met alléén klinische inschatting als met alléén een klinische beslisregel longembolie niet veilig kan worden uitgesloten. Als een klinische inschatting werd gecombineerd met een (kwalitatieve) D-dimeertest bedroeg het percentage gemiste longembolie 0,7% (95%-BI 0,4 tot 1,2%). Dit percentage is gebaseerd op 2 onderzoeken met in totaal 3495 patiënten. De prevalentie van longembolie was in deze 2 onderzoeken laag: 4,4% (de gemiddelde prevalentie in alle onderzoeken samen was 14,4%). Indien de Wells-regel met een afkappunt ≤ 4 werd gecombineerd met een D-dimeertest was het percentage gemiste longembolie 0,5% (95%-BI 0,2 tot 0,9%, gepoolde prevalentie longembolie 19,2%), overeenkomstig meta-analyse van Pasha 2010 (zie boven). Bij de Wells-regel met een afkappunt < 2 was, in combinatie met een D-dimeer, dit percentage 0,9% (95%-BI 0,6 tot 1,5%, gepoolde prevalentie longembolie 9,0%). Alleen als de Wells-regel met afkappunt ≤ 4 werd gecombineerd met een kwalitatieve D-dimeertest was het percentage fout-negatieven hoger: 1,7% (95%-BI 1,0 tot 2,8%; gepoolde prevalentie longembolie 16,0%). Het gepoolde percentage patiënten dat terecht niet werd verwezen was bij de klinische inschatting/D-dimeer combinatie 52% (95%-BI 40 tot 64%; 2 onderzoeken; 3495 patiënten), mogelijk als gevolg van de lage prevalentie van longembolie (4,4%) in de 2 onderzoeken. Bij de Wells-regel/D-dimeer combinatie was het gepoolde percentage rond de 40% bij beide afkappunten [Lucassen 2011].

Conclusie: zowel met alléén klinische inschatting (zonder D-dimeer) als met alléén een klinische beslisregel kan longembolie niet veilig worden uitgesloten. Een klinische inschatting van het risico op longembolie in combinatie met een D-dimeertest is in staat longembolie uit te sluiten evenals een beslisregel/D-dimeercombinatie in een laag prevalentie populatie, zoals in de huisartsenpraktijk. Alle geïncludeerde onderzoeken vonden echter in de tweede lijn plaats.

Longembolie uitsluiten in de eerste lijn met behulp van Wells-beslisregel/D-dimeer

Om na te gaan of longembolie met behulp van de Wells-beslisregel en een D-dimeertest ook in de eerste lijn veilig kan worden uitgesloten, werden in een cohortonderzoek 598 patiënten (≥ 18 jaar, van meer dan 300 huisartsen) met vermoeden van longembolie op grond van onverklaarde (plotselinge) dyspneu, verergering van bestaande dyspneu, pijn bij de ademhaling of onverklaarbaar hoesten, geïncludeerd. (AMUSE 2). Hierbij werden de afkappunten < 2 en ≤ 4 afzonderlijk geanalyseerd. Als referentietest werden alle patiënten verwezen naar de tweede lijn waar diagnostiek volgens de lokale standaard werd verricht; dit verschilde per setting en bestond uit beeldvorming al of niet voorafgegaan door (herhaling van) beslisregel/D-dimeer. De follow-up was 3 maanden. De prevalentie van longembolie in de onderzochte groep was 12,2%. Als het afkappunt D-

regel ≤ 4 zou worden gehanteerd in combinatie met een negatieve D-dimeer zouden 272 van de 598 patiënten (45,5%) niet hoeven te worden verwezen; het percentage fout-negatieven was dan 1,5% (95%-BI 0,4 tot 3,7%), de sensitiviteit was 94,5% (95%-BI 86,6 tot 98,5%) en de specificiteit was 51,0% (95%-BI 46,7 tot 55,4%). Bij een afkappunt van < 2 zouden 168 patiënten niet hoeven worden verwezen en was het percentage fout-negatieven 1,2% (95%-BI 0,1 tot 4,2%), sensitiviteit 97,3% (95%-BI 90,5 tot 99,7%), specificiteit 31,6% (95%-BI 27,7 tot 35,8%) [Geersing 2012].

Overwegingen: de mogelijkheid voor huisartsen om een longembolie zelf veilig uit te sluiten en minder te hoeven verwijzen heeft een duidelijke meerwaarde. Tegen het gebruik van de beslisregel/D-dimeertest pleit dat huisartsen in het genoemde onderzoek patiënten includeerden in de wetenschap dat er *altijd* geverifieerd werd in de tweede lijn, dus dat de huisarts zelf niet de laatste arts was die verantwoordelijk kon worden gehouden voor de beslissing af te zien van beeldvormend onderzoek. Er is in de eerste lijn geen onderzoek gedaan waarbij patiënten die een lage score hadden op de Wells-regel en een negatieve D-dimeer niet zijn verwezen. De bovengrens van de betrouwbaarheidsintervallen van het percentage fout-negatieven is bij beide afkappunten aan de hoge kant. Daarentegen pleit vóór opnemen van de beslisregel in de standaard dat het gebruik van deze beslisregel/D-dimeer niet verschilt van de benadering van verwezen patiënten in tweede lijn. Er was discussie in de werkgroep over de vraag of het invoeren van de beslisregel niet kan leiden tot 'overdreven laagdrempelig toepassing'. Dat zou kunnen leiden tot veelvuldig aanvragen van D-dimeerbepalingen en dientengevolge een toename van de hoeveelheid verwijzingen. Het belang van een gereede klinische verdenking op longembolie om het gebruik van de beslisregel in combinatie met de D-dimeertest te rechtvaardigen wordt om deze reden benadrukt. De werkgroep kiest ervoor de beslisregel in de standaard op te nemen.

Advies: de huisarts kan de Wells-regel in combinatie met een D-dimeerbepaling gebruiken om een longembolie uit te sluiten.

17 D-dimeren, D-dimeerbepalingen en achtergronden

D-dimeer is een product dat wordt gevormd bij de afbraak van fibrine. Bij het ontstaan van trombose zijn D-dimeren al snel in het bloed aantoonbaar. Ook bij ontstekingen en maligniteiten komen D-dimeren vrij. Het belang van de D-dimeerbepaling is het uitsluiten van trombose. De sensitiviteit en de specificiteit zijn sterk afhankelijk van de gebruikte D-dimeertest en van het afkappunt. Referentiewaarden zijn afhankelijk van de gebruikte test en van het laboratorium.

Bij de interpretatie van de D-dimeerbepaling kunnen diverse aandoeningen of omstandigheden tot een fout-positieve of fout-negatieve uitslag leiden:

- Ontstekingen, maligniteit, zwangerschap, recent trauma, recente operatie of grote hematomen kunnen oorzaken van een fout-positieve uitslag zijn.
- De duur van de D-dimeer stijging na een DVT is beperkt. De D-dimeerconcentratie daalt mogelijk al binnen vijftien à twintig dagen na het ontstaan van symptomen.
- De plaats en de uitgebreidheid van de trombus hebben invloed op de sensitiviteit van de D-dimeerbepaling. De sensitiviteit voor een proximale DVT is hoger dan voor kuitvenetrombose.
- De D-dimeerconcentratie daalt na behandeling met heparine of LMWH.
- Het gebruik van cumarinederivaten kan de D-dimeerconcentratie verlagen; doordat gegevens over de betrouwbaarheid van de D-dimeerbepaling bij mensen bij wie een recidief-DVT wordt vermoed schaars zijn, is het onduidelijk wat de waarde is van de test bij deze populatie.

De laatste jaren zijn diverse D-dimeerbepalingen in de tweede lijn op hun testeigenschappen voor het aantonen of uitsluiten van trombose onder-

zoekt. Omdat het testprincipe niet gelijk is voor alle bepalingen en omdat gebruik wordt gemaakt van verschillende D-dimeerantlichamen, kunnen de testuitslagen niet onderling worden vergeleken. De fabrikanten geven aan dat de door hen opgegeven afkapwaarde voor een normale/afwijkende uitslag gevalideerd moet worden door het laboratorium dat de test gebruikt. De in Nederland meestgebruikte tests (Vidas en Tinaquant) hebben een hoge sensitiviteit (96%) voor DVT [Stein 2004].

Een normale D-dimeertest (uitslag onder het afkappunt) draagt in belangrijke mate bij aan het uitsluiten van de diagnose DVT. Daarom moeten in de huisartsenpraktijk dezelfde kwaliteitseisen aan de bepaling worden gesteld als in het laboratorium. Een D-dimeerbepaling zonder beslisregel geeft onvoldoende zekerheid om een VTE uit te sluiten.

18 Leefstijdsafhankelijke afkapwaarde van de D-dimeerbepaling

In de meeste laboratoria wordt een afkapwaarde voor de D-dimeerbepaling van 500 $\mu\text{g/l}$ gehanteerd. Er zijn aanwijzingen dat bij vorderende leeftijd (> 50 jaar) een hogere afkapwaarde kan worden gebruikt. Het zou de specificiteit verhogen bij gelijkblijvende sensitiviteit [Schouten 2013]. Het is nog niet duidelijk of dit ook geldt voor patiënten in de eerste lijn. Op dit moment zijn er nog weinig laboratoria die leefstijdsafhankelijke afkapwaardes gebruiken. Mocht dit in de toekomst veranderen, dan wordt geadviseerd de afkapwaarde die het laboratorium hanteert te volgen.

19 Point-of-care (POC-test) D-dimeertesten

Naast de centrale bepalingen in een (ziekenhuis) laboratorium zijn op dit moment betrouwbare centrale bepalingen mogelijk in de vorm van *point-of-care* D-dimeerbepalingen voor gebruik door de huisarts. Technische ontwikkelingen hebben het mogelijk gemaakt dat betaalbare apparatuur voorhanden is waarmee onder andere een D-dimeerbepaling in de huisartsenpraktijk mogelijk is (Cardiac D-dimer* Roche en Triage D-dimer R Alere). Daarnaast is een goedkope kwalitatieve bepaling beschikbaar waarvoor geen apparatuur nodig is. Hierbij wordt door middel van een vingerprik bloed verzameld in een capillairpipet, dat daarna op de testmodule wordt aangebracht. Na toevoeging van enkele druppels buffervloeistof kan na ongeveer 10 minuten het resultaat worden afgelezen (Clearview Simplify D-dimer*) [Dempfle 2006, Kline 2006, Cini 2003].

Testeigenschappen en bruikbaarheid voor de huisarts van POC D-dimeertesten

In een meta-analyse, waarbij de testeigenschappen en de bruikbaarheid voor de huisarts van 2 kwalitatieve (SimpliRED, Clearview Simplify) en 2 kwantitatieve tests (Cardiac, Triage) werd nagegaan, werden 23 onderzoeken geïncludeerd met in totaal 13.959 patiënten met een vermoeden van VTE [Geersing 2009]. De prevalentie van VTE in de onderzoeken liep uiteen van 4 tot 51%. Als referentietest werd in de meeste gevallen echografie of venografie gebruikt; in de 8 onderzoeken waarbij (ook) naar longembolie werd gekeken werd ook ventilatie-perfusiescan, CT-scan of angiografie gedaan. De sensitiviteit van een positieve of verhoogde D-dimeer varieerde van 0,85 (SimpliRED; 95%-BI 0,78 tot 0,90) tot 0,96 (Cardiac; 95%-BI 0,91 tot 0,98); de gepoolde sensitiviteit van alle testen was 0,88 (95%-BI 0,83 tot 0,92). De specificiteit varieerde van 0,48 (Triage; 95%-BI 0,33 tot 0,62) tot 0,74 (SimpliRED; 95%-BI 0,69 tot 0,78); de gepoolde specificiteit was 0,70 (95%-BI 0,62 tot 0,77). De kwantitatieve tests hadden een hogere sensitiviteit dan de kwalitatieve tests. Groot voordeel van de kwalitatieve tests is dat ze licht en klein zijn en tijdens een visite kunnen worden gedaan. Ook is de aanschafprijs veel lager. De onderzoeken met kwantitatieve tests gingen overigens alleen over DVT, niet over longembolie.

In een directe vergelijking van 4 kwantitatieve (Vidas, Pathfast, Triage, Cardiac) meetapparaten en 1 kwalitatieve D-dimeer POC-test (Clearview Simplify) werd gekeken naar diagnostische accu-

ratiesse en gebruiksvriendelijkheid in de eerste lijn [Geersing 2010]. Laboranten (dus geen huisartsen) deden al deze 5 testen bij 577 patiënten bij wie de huisarts DVT vermoedde. Bij echografie bleek bij 71 patiënten (12,3%) een DVT te bestaan. De D-dimeertesten hadden alle een hoge sensitiviteit (0,91 tot 0,99) en negatief voorspellende waarden van boven de 98%. De specificiteit liep uiteen van 0,39 tot 0,64. De sensitiviteit van de kwalitatieve test was 0,91 (0,85 tot 0,98), de specificiteit 0,64 (0,60 tot 0,69).

Wat betreft de gebruiksvriendelijkheid is voor de kwantitatieve testen naast een disposable gedeelte een analyseapparaat nodig, voor de kwalitatieve test niet. De Cardiac en de Triage waren wat makkelijker in het gebruik dan Vidas en Pathfast, vooral doordat deze laatste wat uitgereider geïkt moeten worden en een langere opwarmtijd hebben. Ze zijn ook duurder.

Overwegingen: de sensitiviteit, en daarmee de veiligheid van de kwalitatieve POC D-dimeersneltest is lager dan die van kwantitatieve testen. Aan de andere kant is de specificiteit van de kwalitatieve test hoger en het aantal fout-positieve testuitslagen lager. De praktische meerwaarde van de kwalitatieve POC-test is dusdanig groot dat deze, mits zorgvuldig toegepast, door de huisarts kan worden gebruikt. De test kan immers in de praktijk of bij de patiënt thuis worden uitgevoerd en de uitslag volgt in ongeveer tien minuten. Het gebruik van deze test stelt zorgvuldigheidseisen ten aanzien van bewaren en testafname:

Bewaren: de test kan buiten de koelkast (2 tot 25 °C) bewaard worden, hogere temperaturen dienen te worden vermeden. De houdbaarheid is 21 maanden. In sommige regio's wordt de test door laboratoria verstrekt. In overleg met een klinisch chemisch laboratorium kan bijvoorbeeld worden besloten dat de huisarts steeds enkele testen op voorraad houdt en een nieuwe aanvraagt zodra er één gebruikt is.

Testafname: de afname van de test kan lastig zijn omdat er een druppel bloed in een pipet moet worden opgezogen. De test is daarom uitsluitend bruikbaar als deze op de juiste wijze wordt afgenomen en als de zorgvuldigheidseisen rondom de testafname worden geborgd, bijvoorbeeld door een één- of tweejaarlijkse training. Ondersteuning hiervoor met behulp van de klinisch chemicus van het lokale laboratorium kan hierbij helpen. Het wordt afgeraden de test zonder benodigde training te gebruiken.

De test wordt niet door alle verzekeraars vergoed.

Advies: het gebruik van een kwalitatieve POC D-dimeertest in het kader van een beslisregel is een waardevolle aanvulling op het diagnostisch arsenaal van de huisarts. De test biedt de mogelijkheid om een DVT en longembolie veilig uit te sluiten tijdens een consult of een visite. Dit praktische voordeel weegt op tegen de iets lagere sensitiviteit van de kwalitatieve testen ten opzichte van de kwantitatieve testen. Zorgvuldigheid rondom het bewaren van de test én zorgvuldige testafname is van groot belang en de huisarts dient zich hier nauwkeurig van te vergewissen, bij voorkeur door hier regionale afspraken over te maken met een klinisch chemicus.

20 Wanneer wordt longembolie als voldoende veilig uitgesloten beschouwd?

Bij het toepassen van de Wells-regel en de D-dimeerbepaling wordt (ook in de tweede lijn) 1 tot 2% van de longembolieën gemist. Een groot Nederlands tweedelijns-onderzoek (naar de veiligheid van het toepassen van de Wells-regel in combinatie met een D-dimeertest) beschouwde een longembolie veilig uitgesloten als de bovengrens van het 95%-BI niet de 2,7% overschreed [Van Belle 2006]. In het verleden werd ook wel een bovengrens van 4% aangehouden [Goekoop 2007, Perrier 2005]. Deze grens is met name gebaseerd op een review naar de waarde van pulmonaire angiografie [Van Beek 2001]. In deze review werden 8 onderzoeken geïncludeerd met in totaal 1050 patiënten met verdenking longembolie die op grond van een negatief pulmonair angiogram geen behandeling

hierover niet af te rekenen!

met antistolling kregen. Angiografie wordt – nog steeds – gezien als de beste referentietest (gouden standaard). In de follow-upperiode van 3 maanden kregen 18 patiënten een VTE (1,7%; 95%-BI 1,0 tot 2,7%). Kortom, zelfs bij patiënten bij wie met de best mogelijke diagnostiek longembolie wordt uitgesloten, wordt bij 1,7% van de patiënten nadien alsnog een longembolie vastgesteld.

21 Echografie en flebografie

In een systematische review van 100 diagnostische cohortonderzoeken (n = 10.323) is gekeken naar de waarde van echografie in vergelijking met flebografie bij patiënten bij wie DVT werd vermoed. Beschreven zijn de (gepoolde) sensitiviteit en de specificiteit bij verschillende onderzoekstechnieken proximaal en distaal in de onderste extremitet (tabel 6). Compressie-echografie blijkt vooral geschikt voor het opsporen van proximale DVT. De interwaarnemervariatie bij de diagnostiek van DVT is laag; in een onderzoek bij patiënten (n = 101) bij wie DVT werd vermoed, bleek kappa 1 voor proximale vaten en 0,9 (95%-BI 0,79 tot 1) voor kuitvenen [Schwarz 2002].

Contrastvenografie (= flebografie) is formeel nog de gouden standaard voor de diagnostiek van DVT. Omdat dit onderzoek invasief is en omdat het contrastmiddel chemische flebitis kan veroorzaken, is het gebruik ervan gedaald, waardoor ook de expertise begint te verdwijnen.

22 2-puntscompressie-echografie

Bij 2-puntscompressie-echografie worden de vena poplitea in de knieholte en de vena femoralis communis in de lies gecompriëerd. Zijn de vaten niet comprimeerbaar, dan wijst dit op een trombus ter plaatse. Deze methode is geschikt voor het aantonen van symptomatische proximale trombose tot de bekkenvenen. De beoordeling van de doorgankelijkheid van het bekkentraject is daarentegen indirect, waarbij ook wel gebruik wordt gemaakt van de valsalvamanoeuvr en de bijbehorende veranderingen in de veneuze flow. Bij een goede doorgankelijkheid tussen de vena cava en de iliacale vaten neemt de flow af bij intrathoracale drukverhoging, met een compensatoire flow na beëindiging van de valsalvamanoeuvr. Een geïsoleerde bekkenvenetrombose kan bij echografie echter gemist worden omdat het iliacale traject van de beenvaten niet in beeld komt. Dit traject wordt alleen op speciaal verzoek beoordeeld. Ook bij patiënten met overgewicht kan een betrouwbare interpretatie moeilijk zijn.

23 Echografie van het hele been

In enkele ziekenhuizen maakt de radioloog een complete echografie van de gehele onderste extremitet (van lies tot enkel, dus inclusief de kuitvenen, in plaats van de 'klassieke' 2-puntsecho). Met een echo van het gehele been kan ook (geïsoleerde) kuitvenetrombose worden gevonden. De vraag is of een eenmalige, niet-afwijkende echo van het hele been even goed (of beter) in staat is VTE uit te sluiten dan een 2-puntsecho, die vaak na een week herhaald wordt als er geen afwijkingen worden gevonden.

Kans op VTE na negatieve 2-puntsecho versus echo van het hele been

In een meta-analyse naar het risico op VTE (dus DVT en longembolie) na een negatieve (eenmalige) echo van het hele been werden 6 prospectieve cohortonderzoeken en 1 RCT geïncludeerd [Johnson 2010]. In deze 7 onderzoeken werd bij patiënten bij wie een DVT werd vermoed echografie van het hele been verricht. Als deze negatief was kregen ze géén anticoagulantia. De follow-up bedroeg minimaal 3 maanden en bestond meestal uit telefonische interviews en onderzoek van medische dossiers. Pooling van de resultaten van in totaal 4731 patiënten liet zien dat bij 25 patiënten VTE (0,5%) of VTE gerelateerd overlijden (9 patiënten 0,2%) optrad. De gewogen, gepoolde VTE incidentie bij 3 maanden was 0,57% (95%-BI 0,25 tot 0,89%). De onderzoekspopulaties waren onderling niet geheel vergelijkbaar. Zo werden in één van de besproken onderzoeken patiënten met een hoge kans op DVT op basis van de Wells-regels geëxcludeerd. Mogelijk was er publicatiebias (op basis van een funnel plot).

In de RCT die in deze meta-analyse was geïncludeerd werd een 2-puntsecho direct vergeleken met een echo van het hele been [Bernardi 2008]. Er werden 2098 vanuit de eerste lijn of via een SEH verwezen patiënten geïncludeerd. Van hen kregen er 1054 een 2-puntsecho, bij negatieve uitslag gevolgd door een D-dimeertest en 1023 kregen een echo van het hele been. Alleen als de D-dimeer na een negatieve 2-puntsecho verhoogd was, werd de echo na een week herhaald (n = 256). Dit diagnostisch traject verschilt dus met het gangbare, de D-dimeer werd bepaald ná de negatieve echo. Uiteindelijk werden 814 patiënten met 1 of 2 negatieve 2-puntsecho(s) vergeleken met 775 patiënten met 1 negatieve echo van het hele been. Symptomatische VTE werd vastgesteld door een onafhankelijk comité en alleen op grond van beeldvormend onderzoek of autopsie. Gedurende de 3 maanden follow-up werd bij 7 van de 801 (uitval n = 13) patiënten in de 2-puntsecho/D-dimeergroep een VTE vastgesteld (0,9%; 95%-BI 0,3 tot 1,8%) en bij 9 van de 763 patiënten (uitval n = 12) in de groep met een echo van het hele been (1,2%; 95%-BI 0,5 tot 2,2%). Het verschil tussen beide groepen was niet significant.

Een andere RCT (gepubliceerd na het zoektijdsframe van de meta-analyse) waarin een 2-puntsecho vergeleken wordt met een echo van het hele been gaf vergelijkbare resultaten [Gibson 2009]. Van de 1002 patiënten met klinische verdenking DVT werden er 521 gerandomiseerd; deze patiënten hadden een score > 2 op de dichotome Wells-regel, of een verhoogde D-dimeer. Ze kregen ofwel 2-puntsecho (n = 257), die indien negatief (n = 198) na een week werd herhaald, ofwel echografie van het hele been (n = 264, negatief n = 165). Het aantal VTE vastgesteld door een onafhankelijk comité op basis van beeldvorming, gedurende de 3 maanden follow-up was 4 (2,0%; 95%-BI 0,6 tot 5,1%) in de negatieve 2-puntsecho-groep versus 2 in de groep met een negatieve echo van het hele been (1,2%; 95%-BI 0,2 tot 4,3%).

Conclusie: om een DVT uit te sluiten is een eenmalige echo van het hele been ongeveer even geschikt als een 2-puntsecho met herhaling na een week.

Overwegingen: door echografie van het hele been worden meer geïsoleerde kuitvenetromboses ge-

vonden. Dit leidt mogelijk tot overbehandeling omdat het merendeel van de kuitvenetromboses een goede prognose heeft, ten koste van een groter aantal bloedingen door anticoagulantia-gebruik (zie noot 29). Omdat veel ervaring is opgedaan met 2-puntsecho en veel minder met echografie van het hele been heeft 2-puntsecho de voorkeur.

Advies: de huisarts vraagt bij voorkeur 2-puntsecho-grafie aan.

24 Diagnostiek bij recidief-DVT in hetzelfde been

De diagnose recidief-DVT is vaak lastig doordat na een eerste episode van DVT vaak restafwijkingen in het diepe veneuze systeem aanwezig zijn. Zo is bijvoorbeeld echografie een jaar na de eerste presentatie bij 30% van de patiënten nog steeds afwijkend. Het feit dat een veneus segment niet comprimeerbaar is, is bij deze patiënten geen bewijs voor een nieuwe trombose. Pas bij aanwezigheid voor recente nieuwe trombusvorming kan gesproken worden van recidief-DVT. Een vergelijking met eerder vervaardigde echo's is daarom noodzakelijk. Wanneer er sprake is van een nieuw niet-comprimeerbaar veneus segment of wanneer de dikte van de trombus met meer dan 4 mm is toegenomen, gaat het vrijwel zeker om een recidieftrombose [Kearon 1998].

25 Eénmalige gift LMWH in afwachting van een echografie

In sommige regio's blijkt het niet mogelijk te zijn 's avonds of 's nachts een echografie te laten maken met de vraagstelling of er een DVT aanwezig is. In dat geval is het niet bezwaarlijk eenmalig een therapeutische dosis LMWH te geven, zodat de avond en nacht overbrugd worden en de echo de volgende dag gemaakt kan worden. De praktische voordelen van deze aanpak wegen op tegen de geringe kans op een bloeding bij patiënten die door deze aanpak eenmalig LMWH krijgen maar bij wie vervolgens geen DVT gevonden wordt.

Het onmiddellijk maken van een echo heeft stellig de voorkeur. Meerdere LMWH-giften om een langere periode te overbruggen (bijvoorbeeld een heel weekend) acht de werkgroep onnodig en wordt afgeraden.

26 Risico op uitbreiding naar het diepe systeem bij tromboflebitis

Oppervlakkige tromboflebitis is een lokale, door een trombus veroorzaakte, niet-infectieuze ontstekingsverschijnselen (Kingma in: Kleine Kwalen) [Eekhof 2013].

In een Cochrane-review wordt gerapporteerd dat 6 tot 44% van de tromboflebitispatiënten een DVT heeft of ontwikkelt, 20 tot 33% een asymptomatische longembolie en 2 tot 13% een symptomatische longembolie [Di Nisio 2013]. Deze getallen zijn waarschijnlijk aan de hoge kant omdat ze gebaseerd zijn op retrospectieve onderzoeken met kleine aantallen patiënten die in de meeste gevallen waren verwezen om een DVT uit te sluiten. Cijfers in de huisartsenpraktijk liggen waarschijnlijk aan de onderkant van deze range.

In een prospectief onderzoek met 9286 patiënten, die verwezen waren voor duplexonderzoek om trombose uit te sluiten, was er bij 2,5% (n = 263) sprake van een oppervlakkige tromboflebitis zonder uitbreiding naar het diepe veneuze systeem. Bij follow-up (gemiddeld na 6,3 dagen), was er bij 11% (n = 30) in deze groep sprake van de ontwikkeling van een DVT. Bij 70% (n = 21) van deze 30 patiënten betrof dit progressie van tromboflebitis in de vena saphena magna ter hoogte van de dij naar de vena femoralis. Ook dit onderzoek geeft waarschijnlijk een ruime overschatting van het risico, omdat het een voor duplexonderzoek verwezen populatie betrof met verdenking op DVT en omdat vaak sprake was van bijkomende risicofactoren voor DVT [Chengelis 1996].

In een ander groot retrospectief onderzoek on-

Tabel 6 Sensitiviteit en specificiteit bij verschillende onderzoekstechnieken proximaal en distaal in de onderste extremitet [Goodacre 2005b]

| | Sensitiviteit voor alle DVT (95%-BI) | Sensitiviteit proximale DVT (95%-BI) | Sensitiviteit distale DVT (95%-BI) | Specificiteit (95%-BI) |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------|
| Compressie-echografie | 90,3% (88,4 tot 92,0) | 93,8% (92,0 tot 95,3) | 56,8% (49,0 tot 66,4) | 97,8% (97,0 tot 98,4) |
| Kleurendoppleronderzoek | 81,7% (77,4 tot 85,5) | 95,8% (85,7 tot 99,5) | 43,5% (23,2 tot 66,5) | 92,7% (89,7 tot 95,1) |
| Duplexechografie (echodoppleronderzoek) | 92,1% (90,7 tot 93,5) | 96,5% (95,1 tot 97,6) | 71,2% (64,6 tot 77,2) | 94,0% (92,8 tot 95,1) |

der patiënten verwezen naar een vaatlab om een DVT uit te sluiten (n = 6148 patiënten, 8313 benen) vond men bij 232 benen (2,8%) een oppervlakkige tromboflebitis. Bij 20 (8,6%) van hen breidde deze zich uit naar het diepe veneuze systeem, in 18 gevallen (90%) ging het om een tromboflebitis van de VSM en in 2 gevallen (10%, 1 was asymptomatisch) veroorzaakte dit een longembolie. In de groep tromboflebitispatiënten was de incidentie van een longembolie dus minder dan 1% [Blumenberg 1998].

In een retrospectief cohortonderzoek bij 185 patiënten met een spontane oppervlakkige tromboflebitis uit de huisartsenpraktijk en 370 gematchte controlepatiënten met een follow-up van 6 maanden was bij patiënten met een tromboflebitis de kans op het krijgen van een DVT vertienvoudigd (2,7% in de tromboflebitisgroep versus 0,2% van de controlepatiënten). De kans op een longembolie was in beide groepen gelijk: 0,5% [Van Weert 2006].

Conclusie: oppervlakkige tromboflebitis heeft een risico van enkele procenten op uitbreiding naar DVT. Lokalisatie in de hoofdstam van de vena saphena magna vormt het grootste risico op uitbreiding.

Overwegingen: de precieze grootte van de tromboflebitis waarbij de huisarts een echo zou moeten overwegen is niet goed aan te geven. De grootte van de uitwendig zichtbare afwijkingen corresponderen waarschijnlijk niet, of niet altijd met de grootte van de tromboflebitis bij echografie. De huisarts zal dus een inschatting moeten maken van de grootte. De werkgroep denkt hierbij vooral aan forsere tromboflebitiden, vooral als deze in de buurt van de verbinding met het diepe systeem zijn gelokaliseerd. Omdat de kans op uitbreiding en het ontwikkelen van proximale DVT of longembolie gering is, kan echografie met enige terughoudendheid worden aangevraagd.

Advies: bij een grotere tromboflebitis of uitbreiding van de tromboflebitis en/of indien deze in de buurt van de verbinding met het diepe systeem komt (lies of knie), is echografie geïndiceerd.

27 Behandeling tromboflebitis

In een Cochrane-review werd de effectiviteit en veiligheid van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies (onder andere LMWH, steunkousen, lokale behandeling, NSAID's en chirurgie) bij tromboflebitis van het been nagegaan [Di Nisio 2013]. Uitkomsten waren onder andere: progressie naar symptomatische of asymptotische VTE, recidief van de tromboflebitis, symptomen, kwaliteit van leven, bijwerkingen en mortaliteit. Er werden 30 RCT's geïnccludeerd (n = 6507 patiënten), de meeste klein en van lage kwaliteit.

Fondaparinux: de resultaten die Cochrane-review over dit middel beschrijft zijn belangrijk mate gebaseerd op een placebogecontroleerd onderzoek met 3002 patiënten met een echografisch vastgestelde tromboflebitis van ten minste 5 cm. Patiënten (n = 1502) werden behandeld met fondaparinux (een pentasaccharide, die specifiek factor Xa remt via selectieve binding aan antitrombine III) 2,5 mg sc 1 dd gedurende 45 dagen en vergeleken met 1500 patiënten die met placebo werden behandeld [Decousus 2010]. De primaire uitkomst bestond uit: overlijden (alle oorzaken), symptomatische longembolie of DVT, symptomatische uitbreiding naar saphenofemorale overgang of recidief tromboflebitis (of een combinatie hiervan). In de placebogroep werd de gecombineerde primaire uitkomst significant vaker gevonden: bij 88 patiënten (5,9%) versus 13 (0,9%) in de behandelgroep, RR 0,15 (95%-BI 0,08 tot 0,26). DVT werd 3 keer vastgesteld in de behandelgroep (0,2%) en 18 keer in de placebogroep (1,2%). Het RR was 0,17 (95%-BI 0,05 tot 0,56). In de behandelgroep werden geen longembolieën vastgesteld, in de placebogroep 5 (0,3%). Het NNT om de primaire uitkomst eenmaal te voorkomen was 20, om een DVT of longembolie te voorkomen 88.

LMWH: de Cochrane-review beschrijft een onderzoek waarin patiënten met echografisch vastgestelde tromboflebitis van > 5 cm werden behandeld met 12 dagen LMWH (enoxaparine) in lage profylactische

dosering (40 mg, n = 110), hoge (therapeutische) dosering (1,5 mg/kg, n = 106) of placebo (n = 112). Het gepoolde RR op VTE kort na 8 tot 12 dagen behandeling met een lage (profylactische dosis) LMWH was 0,25 (95%-BI 0,03 tot 2,24) ten opzichte van placebo, bij een hoge dosering was het RR 0,26 (95%-BI 0,03 tot 2,33). Bij 3 maanden follow-up was er echter geen verschil in het aantal VTE: bij lage dosering was het RR 1,22 (95%-BI 0,38 tot 3,89) en bij therapeutische dosering 0,85 (95%-BI 0,23 tot 3,06). LMWH bleek wel de kans op uitbreiding of recidief te verminderen; bij lage dosering was het RR 0,40 (95%-BI 0,22 tot 0,72) en bij hoge dosering 0,42 (95%-BI 0,23 tot 0,75). Ernstige bloedingen hadden zich niet voorgedaan. De kwaliteit van dit onderzoek was laag op grond van methodologische beperkingen en imprecisie [Decousus 2003].

In een ander onderzoek werd een intermediaire dosering LMWH (parnaparine 8500 UI) gedurende 10 dagen gevolgd door 20 dagen placebo (n = 212) vergeleken met een intermediaire dosis gedurende 30 dagen (n = 219) en met een profylactische dosis (parnaparine 4250 UI; n = 217) gedurende 30 dagen bij patiënten met een echografisch vastgestelde tromboflebitis van > 4 cm [Cosmi 2012]. Een profylactische of intermediaire dosering gedurende 30 dagen gaf onderling geen verschil in het aantal VTE direct na de behandeling (30 dagen) of bij 3 maanden follow-up. Behandeling met een intermediaire dosering gedurende 30 dagen gaf een lagere kans op VTE (0,46%) dan 10 dagen behandeling (4,72%); het RR direct na de behandeling was 0,10 (95%-BI 0,01 tot 0,75) en na 3 maanden 0,35 (95%-BI 0,11 tot 1,09). De kans op uitbreiding van de tromboflebitis was kleiner bij een intermediaire dosering (2,28%) dan bij een lage dosering (8,29%); RR was 0,8 (95%-BI 0,10 tot 0,73). Bij een 10-daagse intermediaire dosering was het percentage uitbreiding 10,38%. Ernstige bloedingen deden zich niet voor. De kwaliteit van dit onderzoek was laag op grond van methodologische beperkingen en imprecisie.

NSAID: de Cochrane-review beschrijft 1 onderzoek met 99 patiënten die werden behandeld met een NSAID (tenoxicam 20 mg, niet in Nederland geregistreerd) en vergeleken met placebo (n = 112) [Decousus 2003]. Het RR op uitbreiding of recidief ten opzichte van placebo was 0,46 (95%-BI 0,27 tot 0,78). Het aantal VTE verschilde echter niet tussen de onderzoekarmen (RR 0,91; 95%-BI 0,25 tot 3,28).

De kwaliteit van bovenstaand onderzoek was matig en de patiënten aantallen en incidenties dusdanig laag dat geen duidelijke conclusies kunnen worden getrokken over de effectiviteit van NSAID's.

Andere behandelingen: de Cochrane-review beschrijft dat veneuze stripping gecombineerd met steunkousen effectiever bleek dan steunkousen alleen voor wat betreft recidief en uitbreiding van de tromboflebitis (RR 0,09; 95%-BI 0,01 tot 0,64). De incidentie van VTE was niet significant verlaagd (RR 0,37; 95%-BI 0,08 tot 1,78). De effectiviteit van andere orale behandelingen dan NSAID's, verschillende soorten lokale behandeling, of chirurgie (anders dan stripping) op VTE of uitbreiding van de tromboflebitis werden niet onderzocht of waren niet significant. Diclofenacgel is mogelijk effectief voor de behandeling van lokale symptomen.

Conclusie: bij echografisch bevestigde tromboflebitis van > 5 cm kan behandeling met fondaparinux uitbreiding en het ontstaan van complicaties voorkomen, al is ook zonder behandeling de kans op het krijgen van VTE klein. NSAID's (eigenlijk alleen tenoxicam) en LMWH lijken uitbreiding en de kans op recidief tromboflebitis te verminderen; de effectiviteit ten aanzien van het voorkomen van VTE is minder duidelijk. De kwaliteit van het bewijs is onvoldoende om conclusies te kunnen trekken. Voor de effectiviteit van andere behandelingen ten aanzien van het voorkomen van complicaties, recidieven of uitbreiding, is geen bewijs.

Overwegingen: fondaparinux is geregistreerd voor de behandeling van tromboflebitis. Het is iets duurder dan LMWH. Bovendien kan een bloeding

als gevolg van de behandeling niet worden gecoupeerd en – net als bij LMWH – is voorzichtigheid geboden bij nierfunctiestoornissen. Het is geen middel waar huisartsen ervaring mee hebben. Bewijs voor de effectiviteit van LMWH ten aanzien van het voorkomen van VTE is beperkt. Tromboflebitis is primair een huisartsgeneeskundige aandoening en het diagnostisch en therapeutisch arsenaal van de tweede lijn is niet uitgebreider dan de huisarts ter beschikking heeft. Omdat niet iedere huisarts LMWH in eigen beheer zal willen geven, wordt het advies 'als optie' geformuleerd.

Advies: bij kleinere tromboflebitiden wordt primair een conservatief beleid geadviseerd: pijnstilling met paracetamol, NSAID's, lokale compressen en controle na een week of eerder bij toename van klachten. Eventueel kan diclofenacgel als behandeling worden voorgeschreven ter bestrijding van lokale symptomen, al is er zeer weinig bewijs voor de effectiviteit.

Bij grotere tromboflebitis of uitbreiding van de tromboflebitis en/of indien het in de buurt van de verbinding met het diepe systeem komt, is echografie geïndiceerd. Bij een echografisch vastgestelde tromboflebitis van > 5 cm of een tromboflebitis in de buurt van een verbinding met het diepe systeem kan de huisarts overwegen off-label te behandelen met LMWH of te verwijzen naar de internist. Indien wordt behandeld met LMWH wordt een intermediaire dosering gedurende 6 weken geadviseerd [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2009].

28 Behandeling DVT door de huisarts

De werkgroep is van mening dat de huisarts DVT meestal zelf kan behandelen. De behandeling bestaat uit drie onderdelen: starten met LMWH, instellen op anticoagulantia via de trombosedienservice en preventie van PTS door initieel zwachtelen en vervolgens een steunkous aan te laten meten. Geen van deze drie onderdelen is ongebruikelijk of bezwaarlijk in de eerste lijn, wel vraagt het een goede organisatie van de zorg. Om deze organisatie te ondersteunen is een checklist ontwikkeld.

29 Behandeling geïsoleerde kuitvenetrombose

Er is discussie over de wenselijkheid/noodzaak van de behandeling van een geïsoleerde trombose van de kuitvenen. De vraag is of behandeling progressie tot in de vena poplitea of hoger en een recidief-DVT kan voorkomen en de kans op longembolie en posttrombotisch syndroom kan verkleinen.

Bewijs: in een meta-analyse uit 2012, waarin de veiligheid en effectiviteit van anticoagulantia in therapeutische dosering bij geïsoleerde kuitvenetrombose werd nagegaan, werden 8 artikelen geïnccludeerd; 2 RCT's en 6 cohortonderzoeken waarin historische controlegroepen werden gebruikt [De Martino 2012]. In deze meta-analyse werden gepoolde resultaten van behandeling gepresenteerd, al werd in de meeste onderzoeken niet met een placebogroep of een groep zonder behandeling vergeleken. In totaal kregen 126 patiënten anticoagulantia in therapeutische dosering (cumarinderivaat: 1 onderzoek, alleen ongefractioneerde heparine: 1 onderzoek of een combinatie; 6 onderzoeken). De in totaal 328 controlepatiënten kregen heparine gedurende 5 dagen, compressie therapie, phenylbutazon gedurende 9 dagen, acetylsalicylzuur, dipyridamol, clopidogrel, en/of profylactische dosering dextran, heparine of warfarine, of een combinatie. De follow-up varieerde van 1 tot 12 maanden. Longembolieën traden significant minder vaak op bij patiënten met anticoagulantia in therapeutische dosering (gepoolde OR 0,12; 95%-BI 0,02 tot 0,77) evenals progressie van de trombus (gepoolde OR 0,29; 95%-BI 0,14 tot 0,62). De mortaliteit (OR 0,57; 95%-BI 0,06 tot 5,66) en het aantal bloedingen (gepoolde OR 1,60; 95%-BI 0,2 tot 12,36) verschilden niet significant tussen beide groepen, mogelijk als gevolg van een gebrek aan power door het relatief kleine aantal patiënten. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege beperkingen in onderzoeksopzet en uitvoering, inconsistentie en imprecisie.

Conclusie: er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat behandeling van een geïsoleerde kuitvenetrombose leidt tot vermindering van de kans op progressie van de trombus en longembolie.

Overwegingen: de kans op progressie of longembolie bij een geïsoleerde kuitvenetrombose is klein. Het nut van behandeling met anticoagulantia, dat wil zeggen het voorkomen van VTE afgewogen tegen de kans op bloedingen, staat onvoldoende vast. Bij het maken van een afweging tussen wel of niet behandelen met anticoagulantia spelen voorkeuren van de patiënt en arts en kostenaspecten een rol.

Advies: er is geen duidelijke voorkeur voor behandeling met anticoagulantia of echografisch vervolgen van een geïsoleerde kuitvenetrombose. Maak hierover regionale afspraken of bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van behandeling met anticoagulantia en de onzekerheid die hierover bestaat en maak in samenspraak een keuze. Er is geen evidence over de frequentie en duur van echografische controles. Een praktisch advies is na één en na twee weken de echo te herhalen en daarna alleen bij toename van klachten.

Een geïsoleerde kuitvenetrombose die doorgroeit tot in de proximale venen wordt als proximale DVT behandeld.

Behandelduur van geïsoleerde kuitvenetrombose bij de keuze voor behandeling met anticoagulantia

Indien bij de behandeling van een geïsoleerde kuitvenetrombose wordt gekozen voor een behandeling met anticoagulantia is de vraag hoe lang zou moeten worden behandeld. Uit de gepoolde analyse van 7 RCT's [Boutitie 2011] bleek bij behandeling met anticoagulantia van secundaire geïsoleerde kuitvenetrombose gedurende 4 tot 6 weken de kans op een (recidief)-VTE in 24 maanden follow-up 1,2 per 100 patiëntjaren (95%-BI 0,4 tot 3,8). Bij behandeling gedurende 3 maanden was dit 1,5 VTE per 100 patiëntjaren (95%-BI 0,2 tot 10,8). Bij 6 maanden behandeling was dit 3,5 VTE per 100 patiëntjaren (95%-BI 1,5 tot 8,4). De betrouwbaarheidsintervallen overlappen. De HR voor de kans op recidief-VTE bij 4 tot 6 weken behandeling ten opzichte van 3 maanden of langer was 0,36 (95%-BI 0,09 tot 1,54). Deze vergelijking is gebaseerd op slechts 9 recidief-VTE.

Behandeling van idiopathische geïsoleerde kuitvenetrombose gedurende 4 tot 6 weken gaf 11,2 VTE per 100 patiëntjaren (95%-BI 7,3 tot 17,1). Behandeling gedurende 3 maanden gaf 7,9 per 100 patiëntjaren (95%-BI 2,0 tot 31,6). Behandeling gedurende 6 maanden gaf 4,5 per 100 patiëntjaren (95%-BI 2,2 tot 9,5). De HR voor recidief-VTE bij 4 tot 6 weken behandeling ten opzichte van 3 maanden of langer was 2,30 (95%-BI 1,05 tot 5,03).

Conclusie: zowel bij secundair als idiopathische kuitvenetrombose geeft drie maanden behandeling minder recidieven dan vier tot zes weken behandeling, behandeling gedurende zes maanden heeft geen evident betere uitkomst.

Advies: indien er wordt gekozen geïsoleerde kuitvenetrombose met anticoagulantia te behandelen (en niet voor echografisch vervolgen), is de behandelduur zowel bij secundaire als idiopathische kuitvenetrombose drie maanden.

30 Redenen voor behandeling van DVT in de tweede lijn

Redenen voor behandeling van DVT in de tweede lijn worden vooral bepaald door het risico dat de patiënt loopt op een bloeding of andere complicatie, of de noodzaak DVT te behandelen met ongefractioneerde heparine. Bij nierinsufficiëntie, zwangerschap en extreme obesitas is controle van de werkzaamheid van LMWH aangewezen. Bij nierinsufficiëntie is de klaring van LMWH afgenomen, waardoor de dosering moet worden aangepast en in sommige gevallen de voorkeur uitgaat naar ongefractioneerde heparine.

31 Behandeling VTE bij maligniteit

Verhoogd risico op VTE

Kanker verhoogt het risico op het krijgen van een

VTE vier tot zes maal [Heit 2000]. Verondersteld wordt dat dit een gevolg is van zowel de maligniteit zelf als van de behandeling (chemotherapie, centraal veneuze lijnen, chirurgie) [Heit 2000]. Ook het risico op het krijgen van VTE bij kankerpatiënten die geopereerd worden is groter dan bij patiënten zonder maligniteit die geopereerd worden. De vraag is of patiënten met een maligniteit met cumarinederivaten kunnen worden behandeld of dat behandeling met LMWH de voorkeur heeft.

Risico op recidief VTE, overlijden en bloedingen bij VTE en kanker

Patiënten met kanker die daarbij een VTE krijgen hebben een groter overlijdensrisico dan patiënten met alléén een maligniteit of alléén een VTE [Akl 2014]. Kankerpatiënten met VTE hebben gedurende de behandeling met anticoagulantia zowel een grotere kans op een recidief dan VTE-patiënten zonder maligniteit (27,1% versus 9,0% per 100 patiëntjaar) als een grotere kans op een ernstige bloeding (13,3% versus 2,2% bloedingen per 100 patiëntjaar) [Hutten 2000].

Behandeling bij maligniteit met 3 tot 6 maanden LMWH versus cumarinederivaten

In een Cochrane-review werd een meta-analyse gedaan waarbij de behandeling met cumarinederivaten van patiënten met een VTE en een maligniteit werd vergeleken met langdurige behandeling (3 tot 6 maanden) met LMWH [Akl 2014]. Er werden 9 RCT's geïnceludeerd met in totaal 1908 patiënten. De mortaliteit bij 3 tot 6 maanden behandeling LMWH (6 RCT's, 1346 patiënten) was niet significant lager dan bij behandeling met cumarinederivaten (gepoolde RR 0,95; 95%-BI 0,81 tot 1,11). De kwaliteit van het bewijs werd als laag beoordeeld. De kans op een recidief-VTE was lager bij behandeling met LMWH dan bij behandeling met cumarinederivaten (3 RCT's, n = 1178, gepoolde RR 0,49; 95%-BI 0,34 tot 0,70; matige kwaliteit). De kans op ernstige bloedingen was ongeveer even groot (4 RCT's; n = 1120; gepoolde RR 1,05; 95%-BI 0,53 tot 2,1; lage kwaliteit). Eerdere meta-analyses kwamen tot vergelijkbare bevindingen [Louzada 2009].

Conclusie: de behandeling van VTE met LMWH geeft een iets lagere kans op recidieven dan behandeling met cumarinederivaten. De kans op overlijden of een (ernstige) bloeding verschilt niet.

Overweging: LMWH zijn duurder dan cumarinederivaten en de dagelijkse injecties zullen veel patiënten belastend vinden. In de ACCP richtlijn wordt – zonder expliciete onderbouwing – verondersteld dat de voordelen van LMWH boven cumarinederivaten het grootst zijn bij: metastasering, behandeling met agressieve chemotherapie, uitgebreide VTE, verminderde leverfunctie, slechte voedingsstatus en onwenselijkheid laboratoriumcontroles (INR-bepaling) [Kearon 2012].

Advies: in de meeste gevallen zullen patiënten met VTE door de (vasculair) internist of oncoloog worden behandeld. De behandeling bestaat meestal uit alléén LMWH subcutaan gedurende zes maanden. Indien de maligniteit niet genezen is, wordt op grond van prognose, trombose- en bloedingsrisico overwogen de antistollingsbehandeling ná zes maanden voort te zetten.

Als verwijzing ongewenst is, bijvoorbeeld in de palliatieve fase, kan al of niet na consultatie en in overleg met de patiënt overwogen worden welke behandeling de voorkeur heeft. De grotere kans op recidief, ook tijdens behandeling met cumarinederivaten, moet worden afgewogen tegen de bezwaren van dagelijkse LMWH-injecties.

32 Mobiliteit versus bedrust

Een belangrijke controversie over leefregels voor patiënten met DVT betreft het risico op longembolie bij direct of vroeg mobiliseren van patiënten met een DVT. De gedachte is dat een stuk trombus door beweging in het been los zou raken en vervolgens een longembolie kan veroorzaken. Aan de andere kant versterkt bedrust de stase van de veneuze bloedstroom, wat mogelijk ongunstig is; immobilisatie is immers een risicofactor voor het

ontwikkelen van DVT. In een meta-analyse waarin bedrust bij patiënten met VTE (dus DVT en longembolie) met directe mobilisatie werd vergeleken, werden 5 onderzoeken geïnceludeerd met in totaal 3048 patiënten [Aissaoui 2009]. Het waren 4 RCT's en 1 groot (n = 2650) prospectief niet-gerandomiseerd cohortonderzoek [Trujillo-Santos 2005]. Patiënten kregen minimaal 3 en maximaal 9 dagen bedrust, patiënten in de ambulante groep mochten binnen 2 dagen beginnen met lopen, van een deel direct. Alle patiënten werden behandeld met LMWH. De follow-up varieerde tussen 4 en 15 dagen waarna een echo, CT- en/of perfusiescan werd gemaakt; ook asymptomatische longembolieën konden worden gevonden. Bij pooling van de resultaten bleek geen verschil in de kans op het krijgen van een longembolie tussen de groep die bedrust kreeg en de vroeg gemobiliseerde groep (RR 1,03; 95%-BI 0,65 tot 1,63). De kans op de gecombineerde uitkomst longembolie, progressie van de DVT of een nieuwe DVT was iets kleiner in de vroeg gemobiliseerde groep (RR 0,79; 95%-BI 0,55 tot 1,14) evenals de kans op de gecombineerde uitkomst longembolie en totale mortaliteit (RR 0,79; 95%-BI 0,40 tot 1,56). De resultaten veranderden niet in belangrijke mate als in de analyse het grote, niet-gerandomiseerde onderzoek werd weggelaten. De kans op de uitkomst nieuwe longembolie of DVT of uitbreiding van de DVT was 0,87 (95%-BI 0,58 tot 1,31); het RR op de uitkomst longembolie/totale mortaliteit wees dan in de andere richting (gepoolde RR 1,12; 95%-BI 0,69 tot 1,82). In een tweede meta-analyse werden dezelfde onderzoeken minus het cohortonderzoek geïnceludeerd en er werden iets andere (completere) resultaten van één van de RCT's gebruikt (Aissaoui gebruikte een interim-analyse). Ook in deze meta-analyse werden geen significante verschillen gevonden tussen bedrust en mobilisatie voor de kans op longembolie of progressie van de DVT [Anderson 2009].

Conclusie: vroege mobilisatie bij een DVT geeft geen verhoogd risico op het ontstaan van longembolie of progressie van de DVT.

Advies: bedrust bij DVT hoeft niet te worden geadviseerd.

33 Preventie van het posttrombotisch syndroom (PTS)

In zowel de NICE- als de ACCP-richtlijn is een meta-analyse gedaan van 2 RCT's met in totaal 421 patiënten [NICE 2012]. In de eerste RCT werden kant-en-klare steunkousen met een enkeldruk van 30 tot 40 mmHg gebruikt 5 tot 10 dagen na opname in het ziekenhuis gedurende 2 jaar [Prandoni 2004], in de andere RCT werden steunkousen aangemeten en gedurende minimaal 2 jaar gedragen vanaf 2 tot 3 weken na het begin van de symptomen [Brandjes 1997]. De patiënten in de controlegroepen droegen geen steunkous. De follow-up was maximaal 5 respectievelijk 8 jaar. De diagnostische criteria waren in beide onderzoeken niet gevalideerd. Het aantal patiënten met PTS was 42 van de 186 in de groepen met steunkousen tegenover 90 van de 188 in de groepen zonder steunkousen. Het gepoolde RR was 0,46 (95%-BI 0,34 tot 0,63). Deze evidence is van matige kwaliteit (verlaagd in verband met kans op bias: de beoordeling van PTS is grotendeels subjectief en de onderzoeken waren niet dubbelblind [Kearon 2012]).

In een Cochrane meta-analyse werd naast bovengenoemde 2 RCT's een derde RCT geïnceludeerd [Kolbach 2004]. In dit kleinere onderzoek vergeleek men bij 47 patiënten therapeutische elastische kousen (20 tot 30 mmHg enkeldruk) met 'placebokousen' zonder hemodynamisch effect (1 à 2 maten te groot) gedurende gemiddeld 5 jaar [Ginsberg 2001]. De resultaten van de meta-analyse waren vergelijkbaar met bovenstaande: de OR voor het ontwikkelen van PTS bij steunkousgebruik was 0,31 (95%-BI 0,0 tot 0,48). In een andere meta-analyse waarbij 5 RCT's werden geïnceludeerd kwam men tot dezelfde conclusie [Musani 2010].

In een recent gepubliceerde multicenter RCT (de SOX-trial) droegen 410 DVT-patiënten steunkousen met een enkeldruk van 30 tot 40 mmHg en 396

DVT-patiënten placebosteunkousen met een enkeldruk van < 5 mmHg gedurende 2 jaar. Uitkomsten waren de cumulatieve incidentie van PTS in 2 jaar follow-up. De diagnose werd gesteld met de Ginsbergcriteria (minimaal 1 maand eenzijdige pijn en zwelling van het been, klachten erger aan het eind van de dag en bij staan of zitten, verbetering na nachtrust en als het been omhoog wordt gehouden). De ernst werd gemeten met de Villalta-schaal (zie noot 35). De cumulatieve incidentie van PTS was 14,2% in de groep met steunkousen versus 12,7% in de placebogroep (HR 1,13; 95%-BI 0,73 tot 1,76). Ook de Villalta-criteria verschilden niet (HR 1,0; 95%-BI 0,81 tot 1,24) [Kahn 2013].

Conclusie: er is bewijs van matige kwaliteit dat het dragen van steunkousen het risico op PTS verlaagt. De recent gepubliceerde RCT uit 2013 is van betere kwaliteit dan het eerdere onderzoek en trekt de effectiviteit van steunkousen ter preventie van PTS sterk in twijfel.

Overwegingen: reeds voordat de resultaten van de SOX-trial bekend werden, waren er al aanwijzingen dat korter dragen dan twee jaar in sommige gevallen volstaat: er lopen momenteel twee Nederlandse onderzoeken naar de optimale duur van het dragen van steunkousen. Anders dan in de CBO-richtlijn werd in de vorige versie van deze standaard al een jaar dragen geadviseerd in plaats van twee jaar [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2009]. In de ACCP- en NICE-richtlijnen uit 2012 wordt ook twee jaar dragen geadviseerd.

Het advies om steunkousen aan patiënten met DVT gedurende twee jaar voor te schrijven wordt voornamelijk gehandhaafd. Wel ligt de nadruk meer op de behandeling van klachten van de patiënt dan op het voorkomen van PTS.

Advies: bij een DVT worden gedurende twee jaar steunkousen geadviseerd. Een praktisch advies is om na een jaar zonder klachten de kous uit te laten. Ontstaan er opnieuw klachten en/of oedeem, dan kan de kous weer worden aangetrokken.

34 Zwachteltechniek

De zwachteltechniek wordt beschreven in de NHG-Standaard *Ulcus cruris venosum* en in de CBO-publicatie *Implementatie Richtlijn ambulante Compressietherapie* uit 1992.



35 Diagnose van het posttrombotisch syndroom (PTS)

In een systematische review naar de waarde van verschillende scoringssystemen voor het stellen van de diagnose en het bepalen van de ernst van het posttrombotisch syndroom (PTS) werden 37 publicaties geïncludeerd. Er werden 6 scoringssystemen geïdentificeerd: de Widmer-, Ginsberg-, Brandjes-, Villalta- en CEAP-scores en de *venous clinical severity score* (VCSS). Deze verschillende scoringssystemen werden op 6 criteria beoordeeld: interwaarnemerbetrouwbaarheid, associatie met ambulante veneuze drukmeting, associatie met kwaliteit van leven, validiteit, vermogen de ernst van PTS te bepalen en vermogen om veranderingen in de tijd te bepalen. Over de Villalta-score is verreweg de meeste literatuur en deze werd als enige positief beoordeeld op alle criteria. Een nadeel van de Villalta-score is dat deze grotendeels berust op subjectieve klachten (van patiënten) en dit zou de betrouwbaarheid kunnen verminderen [Soosainathan 2013]. De Scientific and Standardization Committee (SSC) van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) heeft in 2009 voorgesteld om de Villalta-schaal te gebruiken voor standaardisering van zowel de diagnostische criteria als het vaststellen van de ernst van PTS [Kahn 2009].

Overweging. PTS is een vorm van veneuze insufficiëntie. Waarschijnlijk kan de huisarts de diagnose in de meeste gevallen klinisch stellen zonder gebruik te maken van een scoringssysteem. Sterk voor PTS pleit veneuze insufficiëntie in één been waarin de patiënt in het verleden een DVT heeft gehad. Gebruik van een scoringssysteem heeft geen duidelijke meerwaarde voor de huisarts.

Advies: de huisarts stelt de diagnose PTS op klinische gronden zonder gebruik te maken van een scoringssysteem.

36 Behandeling van het posttrombotisch syndroom (PTS)

Behandeling van PTS met steunkousen

In een meta-analyse naar interventies ter behandeling van het posttrombotisch syndroom (PTS) werden 7 onderzoeken geïncludeerd met in totaal 703 PTS-patiënten. [Cohen 2012] De diagnostische criteria voor PTS verschilden tussen de RCT's onderling, evenals de uitkomstmaten; meestal werden scoringssystemen zoals Villalta gebruikt (zie noot 35).

In 2 kleine RCT's (n totaal = 115) werd het effect van compressietherapie met steunkousen nagegaan. Er werd geen verschil in verbetering van symptomen gevonden tussen patiënten met en zonder steunkousen: gepoolde RR 0,96 (95%-BI 0,70 tot 1,31).

Conclusie: in de beperkte hoeveelheid onderzoek naar de effectiviteit van steunkousen voor de behandeling van PTS werd geen effect gevonden.

Behandeling van PTS met rutoside

In bovengenoemde meta-analyse werd de symptoomvermindering bij PTS nagegaan van rutoside ofwel rutine, dat vrij verkrijgbaar is. De resultaten van 2 RCT's werden gepoold. In één van deze RCT's droegen alle patiënten steunkousen, in de andere werd rutoside vergeleken met hydrosimine. Rutoside bleek de meeste symptomen van PTS niet te verminderen (gepoolde RR 1,14; 95%-BI 0,85 tot 1,52), al werd een significante afname van kuit- en enkelontrek gevonden bij 8 weken rutosidegebruik. Mogelijk geeft rutoside wel meer bijwerkingen. Gemeld werden onder andere hoofdpijn, haaruitval, gezwollen vingers, stijfheid, huiduitslag, syncope, misselijkheid en duizeligheid. Er hadden 13 van de in totaal 121 rutosidegebruikers bijwerkingen tegenover 5 van de 82 patiënten in de hydrosiminegroep; gepoolde RR 2,04 (95%-BI 0,76 tot 5,51, niet significant) [Cohen 2012]. De kwaliteit van deze evidence werd als laag beoordeeld op grond van inconsistentie en imprecisie.

Conclusie: de werking van rutoside is onvoldoende aangetoond.

Behandeling van PTS uitwendige compressie-apparaten

In bovengenoemde meta-analyse werd in 2 RCT's met in totaal 82 patiënten het effect van uitwendige compressie-apparaten (Venovave, Jobst extremity pump) nagegaan. Het gepoolde gestandaardiseerde gemiddeld verschil voor symptoomvermindering tussen de groep waarbij uitwendige apparaten waren gebruikt was 0,41 (95%-BI -0,02 tot 0,85) ten opzichte van de groep zonder uitwendig apparaat (apparaat beter, niet significant). De kwaliteit van het bewijs werd als matig beoordeeld vanwege imprecisie.

Conclusie: de effectiviteit van behandeling van PTS met uitwendige compressie-apparaten is niet aangetoond.

Advies: rutoside en uitwendige compressie-apparaten ter behandeling van het PTS worden niet geadviseerd.

37 Effectiviteit medicamenteuze behandeling VTE met antistolling

Bij proximale DVT of kuitvenetrombose is behandeling met cumarinderivaten zeer effectief om uitbreiding van de trombose en een recidief-VTE te voorkomen [Lagerstedt 1985, Hull 1979, Lohr 1991]. In een Cochrane-review werd gevonden dat zolang behandeling met cumarinderivaten wordt voortgezet, er weinig recidieven (1x) optreden. [Van Dongen 2003] (zie ook noot 41). In verschillende gerandomiseerde en observationele onderzoeken is aangetoond dat het geven van antistolling de mortaliteit verlaagt.

38 Laagmoleculairgewichtheparines (LMWH)

Gewone (ongefractioneerde) heparine activeert antitrombine, dat geactiveerde stollingsfactoren remt, met name trombine en geactiveerde factor Xa. Daardoor wordt de omzetting van fibrinogeen in fibrine geremd. LMWH1 bevatten fragmenten

van heparine met een laag moleculair gewicht. Ze hebben een twee- tot driemaal hogere antifactor-Xa-activiteit en een zwakkere activiteit ten opzichte van trombine dan gewone (ongefractioneerde) heparine.

LMWH hebben een betere voorspelbare farmacokinetiek en biologische beschikbaarheid dan ongefractioneerde heparine [Hirsh 2004]. Een meta-analyse van 23 gerandomiseerde onderzoeken (n = 9587), waarbij LMWH werden vergeleken met intraveneuze ongefractioneerde heparine, toonde aan dat behandeling met LMWH resulteerde in minder recidieven van trombo-embolische complicaties (OR 0,70; 95%-BI 0,57 tot 0,85) en minder ernstige bloedingen (OR 0,58; 95%-BI 0,40 tot 0,83) [Erkens 2010, Van Den Belt 2000].

Op grond van de huidige gegevens is geen uitspraak mogelijk over een eventueel verschil tussen de verschillende LMWH-preparaten. In de twee gerandomiseerde onderzoeken, waarin diverse LMWH-preparaten met elkaar zijn vergeleken, werd geen verschil aangetoond [White 2003].

Een van de grote voordelen van LMWH is dat ze ook eenvoudig (geen controles, vaste dosering) en veilig in de thuissituatie kunnen worden toegepast bij patiënten met een acute DVT. Dit heeft belangrijke voordelen voor de patiënt, die niet in het ziekenhuis hoeft te worden opgenomen. Dat levert ook een aanzienlijke kostenbesparing op. De therapeutische dosering wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt. LMWH kunnen zowel 1 als 2 maal daags worden toegediend. De meeste onderzoeken zijn verricht bij een 2 maal daagse dosering.

In een meta-analyse van 5 gerandomiseerde onderzoeken werd een statistisch niet-significant verschil gevonden tussen een 1 of 2 maal daags behandelingsregime bij een recidief-VTE (OR 0,82; 95%-BI 0,49 tot 1,39 in het voordeel van een 1 maal daagse dosering) en ernstige bloedingen (OR 0,77; 95%-BI 0,40 tot 1,45 in het voordeel van een 1 maal daagse dosering). Er werd ook geen verschil in mortaliteit gevonden tussen een een- of tweemaal daagse LMWH-dosis (OR 1,14; 95%-BI 0,62 tot 2,08 in het voordeel van een 1 maal daagse dosering). Op basis hiervan kan geen uitspraak worden gedaan over een voorkeur voor een 1 of 2 maal daagse dosering van LMWH [Bhutta 2013]. Vanuit het oogpunt van gemak voor de patiënt geeft de werkgroep de voorkeur aan een 1 maal daagse dosering.

Op grond van het verschil in kosten gaat de voorkeur uit naar enoxaparine en nadroparine. (Prijspeil 6 maart 2014, bij dosering 1 maal daags gedurende 10 dagen bij een patiënt van 75 kg).

Doseringen per 10 of per 20 kilogramgewichtsklassen: in het Informatorium Medicamentorum wordt bij de dosering van nadroparine 19,000 IE/ml een dosering per 10 kilogramgewichtsklasse (onder andere 60 tot 69 kg) geadviseerd. Een motivatie voor dit advies ontbreekt, al wordt gesteld dat er aanwijzingen zijn dat bij obese patiënten het best individueel gedoseerd kan worden op grond van de *lean body mass*. Voor enoxaparine wordt in het Informatorium alleen de dosering per kilogram genoemd; niet hoe nauwkeurig gedoseerd dient te worden. Voor zover kon worden nagegaan is er geen evidence dat een op 10 kilogramgewichtsklasse nauwkeurige dosering betere uitkomsten geeft dan een dosering per 20 kilogramgewichtsklasse. Dosereren per 10 kilogramgewichtsklasse betekent dat de standaardwegerspuut niet altijd volledig leeg moet worden gedrukt (bijvoorbeeld 0,7 ml uit een wegwerspuut van 0,8 ml). Dit is bezwaarlijk omdat hierdoor juist doseringsfouten kunnen ontstaan, mede omdat veelal getracht zal worden de patiënt zelf (of een mantelzorger) te laten injecteren. Ook in de tweede lijn wordt veelal met 20 kilogramklassen of ruimer gewerkt. Om deze redenen is gekozen voor een dosering per 20 kilogramgewichtsklasse.

39 Initiële behandeling met heparines (LMWH), cumarinderivaten voor de lange termijn
Het gedurende enkele dagen toevoegen van heparine aan de behandeling met cumarinderivaten

verlaagt het risico op uitbreiding van de trombus en een recidief-DVT omdat cumarinederivaten pas na enkele dagen effectief zijn [Brandjes 1992]. Voor de langetermijnbehandeling wordt om verschillende redenen gekozen voor cumarinederivaten: toediening van LMWH kan pijnlijk zijn, is moeilijker uitvoerbaar en is duurder dan gebruik van cumarinederivaten.

40 Directe orale anticoagulantia (DOAC)

Achtergrond

Sinds 2008 zijn 'nieuwe' of 'directe orale anticoagulantia' (NOAC of DOAC) geregistreerd: dabigatran, rivaroxaban en apixaban. Deze hebben als voordeel boven de cumarinederivaten dat ze in een vaste dosering kunnen worden voorgeschreven en er geen INR-controles nodig zijn. Ook het geven van LMWH in de beginfase is bij sommige middelen niet nodig. Enkele beperkingen die verbonden zijn aan het gebruik van DOAC's, zijn het ontbreken (althans op dit moment) van een specifiek antidotum; al zou de behandeling met DOAC's gepaard gaan met minder (ernstige) bloedingscomplicaties in vergelijking tot de behandeling met cumarinederivaten en de sterfte juist wat lager zijn [Majeed 2013]. De kosten van de nieuwe middelen zijn vergeleken met die van de huidige standaardtherapie relatief hoog. Bovendien bestaat enige zorg over het mogelijk grotere aantal patiënten met een acuut coronair syndroom (ACS) bij patiënten met atriumfibrilleren die dabigatran gebruiken vergeleken met patiënten die een traditioneel antistollingsmiddel gebruiken [Uchino 2012, Douxfils 2014].

Vraag: zijn DOAC's even effectief en even veilig als de LMWH/cumarinederivaten bij patiënten met VTE?

Effectiviteit en veiligheid DOAC's bij VTE

In een meta-analyse van 5 onderzoeken naar de effectiviteit van DOAC's werden 5 RCT's met in totaal 24.455 patiënten met een acute VTE geïncludeerd [Van der Hulle 2014]. Het ging om 3 factor-Xa-remmers (rivaroxaban, 2 RCT's, n = 3449 respectievelijk 4832), edoxaban (1 RCT, n = 8240) en apixaban (1 RCT, n = 5395) en 1 directe trombinremmer: dabigatran (1 RCT, n = 2539). Er bleek geen verschil in de kans op recidief-VTE bij gebruik van DOAC's en cumarinederivaten: het gepoolde RR voor recidief-VTE bij gebruik van een DOAC was 0,88 (95%-BI 0,74 tot 1,05), voor fatale longembolie 1,02 (95%-BI 0,39 tot 5,96) en voor de totale mortaliteit 0,97 (95%-BI 0,83 tot 1,14). Ernstige bloedingen kwamen vaker voor bij cumarinederivaten. Het RR was 0,60 (95%-BI 0,41 tot 0,88), evenals intracraniale bloedingen (RR 0,39; 95%-BI 0,16 tot 0,94). Het RR op een fatale bloeding was 0,36 (95%-BI 0,15 tot 0,87). Het NNT om 1 ernstige bloeding te voorkomen was 149 (95%-BI 88-476), voor intracraniale bloedingen was dit 714 (95%-BI 323 tot 3333) en voor fatale bloedingen 1111 (95%-BI 588 tot 'niet te berekenen').

Kwaliteit van bewijs: twee geïncludeerde RCT's waren niet geblijnd. Alle onderzoeken waren gesponsord waardoor er mogelijk sprake was van publicatiebias. In alle onderzoeken werd warfarine (soms naast acenocoumarol) gebruikt als cumarinederivaat. Dit middel is Nederland niet geregistreerd. De betrouwbaarheidsintervallen voor vrijwel alle uitkomstmaten waren breed. De kwaliteit van deze evidence is om deze redenen laag. Effectiviteit en veiligheid DOAC's specifiek bij DVT Van de geïncludeerde onderzoeken in bovengenoemde meta-analyse was alleen het Einstein-DVT-onderzoek specifiek op DVT gericht. Hierin werd het in Nederland voor de behandeling van VTE geregistreerde rivaroxaban gebruikt. Dit was een niet-geblindeerde, non-inferiority RCT met 3449 patiënten met een acute, symptomatische DVT, waarin behandeling met rivaroxaban (15 mg 2 dd gedurende 3 weken, gevolgd door 20 mg 1 dd), zonder initiële behandeling met LMWH gedurende 3 tot 12 maanden (n = 1731) werd vergeleken met enoxaparine gevolgd door een cumarinederivaat (warfarine of acenocoumarol, n = 1718). De behandelduur in deze groep liep uiteen. Uit de tekst in de publicatie blijkt niet duidelijk waarom, waar-

schijnlijk was dit een beslissing van de behandelelaar. De primaire uitkomstmaat was recidief-VTE. Rivaroxaban bleek niet vaker recidief-VTE te geven dan de combinatie enoxaparine en cumarinederivaat (2,1% versus 3,1%; HR 0,68; 95%-BI 0,44 tot 1,04; p < 0,001 voor non-inferiority). Het aantal ernstige en minder ernstige, maar wel klinisch relevante bloedingen was in beide armen 8,1% (HR 0,97; 95%-BI, 0,76 tot 1,22) [Bauersachs 2010].

Conclusie: op basis van bovenstaande onderzoeken kan worden geconcludeerd dat DOAC's ongeveer even effectief zijn als de combinatie LMWH en cumarinederivaten. Er is evidence van lage kwaliteit dat DOAC's minder (ernstige) bijwerkingen geven.

Overwegingen: DOAC's zijn een alternatief voor cumarinederivaten en hebben een groter patiëntengemak. Ze lijken even effectief, zijn mogelijk iets veiliger en zouden in de toekomst de behandeling van DVT door de huisarts kunnen vereenvoudigen. Eerder genoemde nadelen zijn reden om terughoudend te zijn bij het voorschrijven. Bovendien is er nog erg weinig ervaring met deze middelen in de eerste lijn. Mogelijk is de compliance minder goed dan in trialverband, bij cumarinederivaten wordt dit door trombosediensit gemonitord. Omdat het aantal DVT-patiënten beperkt is en de behandelduur in veel gevallen relatief kort, is het kostenargument van minder gewicht dan bij langdurig gebruik (zoals bij atriumfibrilleren). Gezien de geringe ervaring met DOAC's in de eerste lijn wordt geadviseerd te verwijzen naar een internist.

Advies: het voorschrijven van 'directe antistollingsmiddelen' (DOAC's) wordt niet geadviseerd, omdat deze middelen nog betrekkelijk kort op de markt zijn, en er nog weinig ervaring in de eerste lijn mee is. Wanneer de patiënt voorkeur heeft voor een DOAC, is het advies de patiënt daarvoor (eenmalig) een internist te laten consulteren. Voorschrijven van DOAC's geschiedt volgens de Leidraad begeleidde introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen (www.orde.nl/assets/structured-files/DIENSTEN_KiMS/Leidraad%20NOAC.pdf). Als de huisarts zelf een DOAC uitschrijft kan de patiënt in aanmerking komen voor een terugbetaalregeling die de fabrikant in het leven heeft geroepen. Zie voor de contra-indicaties en aanvullende voorwaarden de NHG-Standaard Atriumfibrilleren.

41 Behandelduur DVT

De duur van de behandeling van DVT met anticoagulantia wordt bepaald door de balans tussen het voorkomen van recidief-DVT en of complicaties (longembolie, PTS) versus het risico van de behandeling, vooral bloedingen. Ook het ongemak van de behandeling en de kosten moeten worden meegewogen. In de literatuur is een behandelduur van 4 tot 6 weken, 3, 6 en 12 maanden of langer onderzocht.

1,5 maand versus 3 maanden

In de ACCP-richtlijn worden 5 trials met 2185 patiënten beoordeeld waarbij 4 tot 6 weken behandeling van VTE werd vergeleken met 3 of 6 maanden behandeling met anticoagulantia [Keaton 2012]. De follow-up was in 4 onderzoeken 1 jaar, in 1 onderzoek 2 jaar. De kwaliteit van de onderzoeken werd als goed beoordeeld. Het RR voor een recidief-VTE bij behandeling gedurende 6 weken was 1,83 (95%-BI 1,39 tot 2,42) ten opzichte van behandeling gedurende 3 maanden. Het RR op een ernstige bloeding was 0,54 (95%-BI 0,22 tot 1,32), en het RR van de mortaliteit was 0,97 (95%-BI 0,68 tot 1,38). Dit komt overeen met de resultaten van een meta-analyse met individuele patiëntendata van 2925 patiënten uit 7 RCT's uit 2012 [Boutitie 2011] met deels dezelfde onderzoeken. Hier bleek het risico op recidief bij idiopathische trombose tot 24 maanden na de behandeling in de 4 tot 6 weken groep hoger dan bij behandeling gedurende 3 maanden (HR 1,52; 95%-BI 1,14 tot 2,02). Ook een Cochrane-review uit 2011, waarin de behandelduur van VTE werd geëvalueerd in 8 geïncludeerde onderzoeken met in totaal 2994 patiënten, vond men minder recidieven bij 3 maanden behandeling dan bij 4 tot 6 weken behandeling (OR 0,23; 95%-BI 0,06 tot 0,70) [Hutten 2006].

Conclusie: de kans op recidief is groter bij 4 tot 6 weken behandeling dan bij 3 maanden behandeling, het risico op ernstige bloedingen is niet evident groter (puntschatter wijst er wel op, niet significant) bij 3 maanden behandeling.

3 maanden versus 6 tot 12 maanden

In een meta-analyse in de ACCP-richtlijn werden 6 RCT's beoordeeld (5 publicaties, 1 beschrijft 2 RCT's) met in totaal 2061 patiënten waarbij behandeling gedurende 6 tot 12 maanden werd vergeleken met 3 maanden. De follow-up varieerde van 1 tot 3 jaar. Het RR op recidief-VTE was niet significant lager bij 6 tot 12 maanden: 0,89 (95%-BI 0,69 tot 1,14). De kwaliteit werd als matig beoordeeld, verlaagd vanwege imprecisie. Het RR op ernstige bloedingen was hoger bij 6 tot 12 maanden: 2,49 (95%-BI 1,2 tot 5,16; hoge kwaliteit). Het RR van de mortaliteit was 1,3 (95%-BI 0,81 tot 2,08). Deze resultaten komen overeen met die in de bovengenoemde meta-analyse [Boutitie 2011]: de HR voor recidief in de 2 jaar na 3 maanden behandeling ten opzichte van 6 maanden of langere (tot 27 maanden) behandeling was 1,19 (0,86 tot 1,65) voor alle patiënten en 1,39 (95%-BI 0,96 tot 2,01) bij idiopathische VTE.

In een meta-analyse in de NICE-richtlijn werd 3 maanden met 6 maanden behandeling vergeleken. Uit 2 RCT's met in totaal 789 patiënten bleek dat de kans op recidief na 3 maanden behandeling (32 recidieven bij 389 patiënten, 8%) na 1 jaar follow-up even groot is als na 6 maanden behandeling: 28 recidieven bij 400 patiënten (7%), RR 0,85; 95%-BI 0,52 tot 1,39. De kwaliteit werd als laag beoordeeld vanwege beperkingen in onderzoeksopzet en uitvoering en imprecisie. Er was geen verschil in VTE-gerelateerde sterfte bij 6 of 3 maanden behandeling: respectievelijk 3 van de 400 patiënten (0,8%) versus 3 van de 389 patiënten (0,8%), RR 1,02 (95%-BI 0,22 tot 4,8) of in totale sterfte: 21 van de 400 (5,3%) versus 17 van de 389 (4,4%) patiënten, RR 1,2 (95%-BI 0,64 tot 2,24). In 1 van de genoemde RCT's met 749 patiënten [Campbell 2007] werd een grotere kans op ernstige bloedingen bij 6 maanden behandeling gevonden (8 van de 380 patiënten, 2,1%) ten opzichte van 3 maanden behandeling (0 van de 369 patiënten, RR 16,5; 95%-BI 0,96 tot 285).

Conclusie: behandeling van 6 tot 12 maanden biedt geen vermindering van het aantal recidieven VTE ten opzichte van 3 maanden behandeling ten koste van een groter aantal ernstige bloedingen.

Langduriger behandeling (6 maanden tot levenslang)

De kans op een later recidief VTE is aanzienlijk (zie noot 5). In de ACCP-richtlijn worden 4 RCT's met in totaal 1184 patiënten met VTE beoordeeld waarin behandeling gedurende 3 tot 6 maanden met anticoagulantia werd vergeleken met langdurige behandeling. Langdurigere behandeling resulteerde na 5 jaar follow-up in 90% (RR 0,12; 95%-BI 0,05 tot 0,25) minder recidief-VTE bij een INR-streefwaarde van 2,5, en 64% (95%-BI 23 tot 81%) minder recidief-VTE bij een INR-streefwaarde van 1,75. Daarentegen was het RR op ernstige bloedingen 2,63 (95%-BI 1,02 tot 6,76). De kwaliteit werd als hoog beoordeeld voor recidief-VTE matig voor ernstige bloedingen (verlaagd vanwege imprecisie).

De NICE-richtlijn vond op grond van een meta-analyse van 8 onderzoeken met in totaal 1889 VTE-patiënten een verlaging van het risico op recidief bij langdurige behandeling (langer dan 6 maanden tot levenslang) ten opzichte van kortere behandeling (3 tot 6 maanden). Van de 953 langer behandelde patiënten kregen 74 een recidief-VTE (7,8%) tegenover 121 VTE-recidieven van de 936 korter behandelde patiënten (RR 0,57; 95%-BI 0,34 tot 0,97), maximale follow-up was 2 tot 3 jaar. Het aantal ernstige bloedingen werd nagegaan op grond van 7 onderzoeken met 1829 patiënten en betrof 31 van de 923 langer behandelde patiënten tegenover 8 van 906 korter behandelde (RR 2,83; 95%-BI 1,34 tot 5,97). De totale sterfte (7 onderzoeken, 1855 patiënten) bedroeg 52 van 936 (5,6%) bij langere behandeling en 51 van 919 (5,5%) bij kortere behandeling; (RR 0,99; 95%-BI 0,68 tot 1,84). VTE-gerelateerde mortaliteit (7 onderzoeken, 1765 patiënten) was 5 van de 864 bij langere behandeling tegenover 6 van de 919 bij kortere behandeling (RR 0,96; 95%-BI 0,32 tot 2,84).

De risico's van langdurige behandeling met orale anticoagulantia voor VTE werden eveneens nagegaan in een meta-analyse met 33 onderzoeken en 10.757 patiënten met 4374 persoonsjaren anticoagulantia-gebruik [Linkins 2003]. Het aantal ernstige bloedingen was 7,22 per 100 persoonsjaren (95%-BI 7,19 tot 7,24), 1,31 fatale bloedingen per 100 persoonsjaren (95%-BI 1,30 tot 1,32), en 1,15 intracraniale bloedingen per 100 persoonsjaren (95%-BI 1,14 tot 1,16). Het totaal aantal ernstige bloedingen was 276, waarvan 37 letaal (13,4%; 95%-BI 9,4 tot 17,4%).

Conclusie: langdurige of levenslange behandeling geeft minder recidieven dan behandeling gedurende 3 tot 6 maanden maar eveneens een groter aantal ernstige bloedingen.

Overwegingen: de optimale behandelduur is een afweging tussen de recidiefkans en de kans op bloedingen en zou individueel moeten worden bepaald. In internationale richtlijnen wordt geadviseerd langduriger behandeling te overwegen op grond van een individuele risicostratificatie. Deze afweging kan, voornamelijk bij idiopathische trombose, resulteren in het advies tot langdurige behandeling (onbepaalde tijd) als het bloedingrisico laag is. Er zijn meerdere risicostratificatiemogelijkheden voorgesteld. Geen één is onafhankelijk gevalideerd [Kearon 2012].

Advies: de werkgroep adviseert een behandeling van drie maanden bij patiënten met een secundaire DVT. Bij idiopathische DVT wordt zes maanden behandeld:

42 Preventie recidief met acetylsalicylzuur bij idiopathische VTE

Er zijn 2 RCT's gedaan naar de effectiviteit van acetylsalicylzuur ter preventie van recidief-VTE na de behandeling met cumarinederivaten. De designs werden op voorhand op elkaar afgestemd om eenvoudig een meta-analyse te kunnen doen. In totaal kregen 616 patiënten met een idiopathische VTE na behandeling met LMWH en cumarinederivaten dagelijks 100 mg acetylsalicylzuur. Patiënten in de controlegroepen ($n = 608$) kregen een placebo. In 1 RCT bedroeg de follow-up ongeveer 2 jaar [Becattini 2012] en in de andere 4 jaar [Brighton 2012]. In totaal waren er 116 recidief-VTE's in de placebogroep (19%) en 85 in de acetylsalicylzuurgroep (14%), de HR was 0,68 (95%-BI 0,51 tot 0,90). Het aantal ernstige bloedingen was 12 in de placebogroep en 18 in de acetylsalicylzuurgroep (HR 1,47; 95%-BI 0,70 tot 3,08).

Conclusie: acetylsalicylzuur lijkt het aantal recidieven bij idiopathische VTE's te verminderen maar de kans op een ernstige bloeding is mogelijk iets groter.

Overwegingen: de aantallen patiënten en het aantal recidief-VTE waren te klein om te concluderen dat acetylsalicylzuur bij idiopathische VTE-patiënten moet worden geadviseerd.

Advies: acetylsalicylzuur ter preventie van een recidief-VTE bij idiopathische VTE wordt niet geadviseerd.

43 Diagnostiek naar trombofilie

Soorten trombofilie

Trombofilie is een verworven of erfelijke aanleg tot het ontwikkelen van VTE. De enige belangrijke verworven trombofilie is de aanwezigheid van antilipolipide antilichamen (gedetecteerd in het bloed als lupus anticoagulans of door antilichamen tegen cardiolipine of B₂-glycoproteïne 1). De prevalentie in de bevolking ligt tussen de 1 en 8%. Er zijn meerdere erfelijke trombofilieën, de voornaamste zijn deficiënties van anticoagulantia die van nature in het lichaam aanwezig zijn: antitrombine-III (AT-III), proteïne C en proteïne S. De prevalentie in de bevolking is 0,1 tot 0,4% [Mahmoodi 2010]. Daarnaast worden de factor V Leiden (prevalentie 3 tot 7%) en protrombine G20210A-mutaties (0,7 tot 4%) als trombofogene beschouwd [Middeldorp 2011a, Middeldorp 2011b].

Kans op een (recidief) VTE bij patiënten met trombofilie
Het risico op VTE bij trombofilie wordt op grond van de resultaten van enkele retrospectieve onder-

zoeken geschat tussen 0,5 en 3,1% per jaar en op grond van enkele prospectieve onderzoeken tussen de 0,7 en 4,0% per jaar [Mahmoodi 2010].

Proteïne-C-, proteïne-S- of AT-III-deficiëntie

In een prospectief cohortonderzoek werden 1600 opeenvolgende VTE-patiënten getest op proteïne-C-, proteïne-S- of AT-III-deficiëntie. Van hen bleken 91 drager van een erfelijke trombofilie; van 84 van hen werden eerste- of tweedelijnsfamilieleden zonder VTE gezocht en geïncludeerd. Ook zij werden getest op dragerschap van proteïne-C-, proteïne-S- of AT-III-deficiëntie. In totaal werden er 149 familieleden met een deficiëntie en 233 zonder deficiëntie geanalyseerd. Follow-up vond plaats gedurende gemiddeld ruim 9 jaar. In de groep met een deficiëntie kregen 21 mensen een VTE. De jaarlijkse incidentie in deze groep was 1,53% (95%-BI 1,00 tot 2,34%). In de groep zonder deficiëntie waren er 6 VTE's (jaarlijkse incidentie 0,29%; 95%-BI 0,13 tot 0,64%). Het betrof 19 keer een DVT (70%) en 8 keer (30%) een longembolie. Uit een multivariate Cox-analyse waarbij werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en andere stollingsafwijkingen (onder andere factor V Leiden) bleek de HR voor VTE bij het hebben van 1 van de deficiënties 7,0 (95%-BI 2,7 tot 18,0) ten opzichte van niet-deficiënten. Uitgesplitst naar soort deficiëntie was dit voor proteïne S 9,6 (95%-BI 3,0 tot 30,10); voor proteïne C 4,1 (95%-BI 1,2 tot 13,9) en voor AT-III 10,2 (95%-BI 3,3 tot 31,6). De kans op een eerste VTE en recidief werd niet uitgesplitst. Gedurende risicovolle periodes zoals operatie, trauma, immobilisatie of kraambled, bleken mensen met een deficiëntie meer dan 2 keer zo vaak trombofolytische te hebben gekregen als patiënten zonder deficiëntie (respectievelijk 51% en 22% van de geïncludeerden). Het aantal VTE was desondanks groter in de groep met een deficiëntie (respectievelijk 6,6% en 3,5% per risicovolle periode). VTE bij een deficiëntie trad alleen op als er geen profylaxe was gegeven [Mahmoodi 2010].

Protrombine G20210A en factor V Leiden

In een meta-analyse van 46 artikelen werd de recidiefkans bij (behandelde) VTE-patiënten met factor-V-Leiden- of de protrombine-G20210A-mutatie nagegaan [Segal 2009]. De follow-up was tot 99 maanden. De recidiefkans was groter bij heterozygote dragers van factor V Leiden vergeleken met VTE-patiënten zonder factor V Leiden. In totaal kregen 161 van de 979 heterozygote patiënten een recidief-VTE tegenover 473 recidieven bij 3751 patiënten zonder mutatie. De gepoolde OR was 1,56 (95%-BI 1,14 tot 2,12). Van de 49 homozygote patiënten kregen 7 een recidief tegenover 225 recidieven bij 2333 patiënten zonder mutatie. De gepoolde OR was 2,65 (95%-BI 1,12 tot 6,0). Heterozygoot dragerschap van de protrombine-G20210A-mutatie gaf geen verhoogde kans op recidief ten opzichte van patiënten zonder mutatie; er waren 38 recidieven bij 281 patiënten tegenover 385 recidieven bij 3355 patiënten zonder mutatie; OR 1,45 (95%-BI, 0,96 tot 2,2). Voor analyse van homozygoot protrombine-G20210A-dragerschap waren onvoldoende gegevens.

Andere factoren: In een eerder cohortonderzoek werden 474 opeenvolgende patiënten met VTE getest op factor V Leiden, protrombine G20210A, proteïne-C-, proteïne-S-, AT-III-deficiëntie, hoge levels factor VIII, IX of XI, hyperfibrinogenemie en hyperhomocysteinemie [Christiansen 2005]. In totaal bleken 319 patiënten één of meer afwijkende labwaarden te hebben (67%). De gemiddelde follow-up was 7,2 jaar en bedroeg 3477 patiëntjaren. In totaal kregen 90 patiënten een recidief-VTE (73 DVT in het been, 4 in de arm, 12 longembolie, 1 Budd-Chiari-syndroom). Het aantal recidief-VTE's was 25,9 per 1000 patiëntjaren (95%-BI 20,8 tot 31,8). De HR voor recidief-VTE was voor geen enkele afwijkende laboratoriumwaarde significant verhoogd ten opzichte van patiënten zonder afwijkende laboratoriumwaarden. Bij > 1 afwijkende laboratoriumwaarde was de kans op recidief na correctie voor leeftijd, geslacht en anticoagulantia-gebruik (RR) 1,6 (95%-BI 1,0 tot 2,7).

Conclusie: óf, en in welke mate het risico op VTE of

een recidief VTE bij trombofilie verhoogd is, is op grond van de gevonden onderzoeken niet eenduidig. Het risico op recidief bij patiënten met een proteïne-C-, proteïne-S-, of AT-III-deficiëntie, factor-V-Leiden- en protrombine-G20210A-mutatie is waarschijnlijk licht verhoogd.

44 Nut van diagnostiek naar trombofilie bij VTE

Diagnostiek naar onderliggende trombofilie zou zinvol kunnen zijn indien de behandeling van VTE er anders door zou zijn en/of als VTE bij gezins- of familieleden kan worden voorkomen. Afgezien van een voortijdig afgebroken RCT (NTR 784) zijn er geen RCT's, waarin de recidiefkans bij onderzoek naar trombofilie bij patiënten met VTE gevolgd door aangepast antistollingsbeleid wordt vergeleken met het achterwege laten van dergelijk onderzoek en beleid. In een patiëntcontroleonderzoek werden 197 patiënten met een recidief-VTE gematcht met 324 VTE-patiënten zonder recidief [Coppens 2008]. Alle patiënten waren afkomstig uit een groot cohortonderzoek naar VTE [Cannegieter 2006]. Van de patiënten met een recidief was 35% na de eerste VTE-episode onderzocht op trombofilie, in de patiënten zonder recidief was dat 30%. De OR voor een recidief-VTE van patiënten waarbij diagnostiek naar trombofilie was verricht versus patiënten waarbij dat niet was gedaan was 1,2 (95%-BI 0,8 tot 1,8). In dit onderzoek verschilden de patiëntkarakteristieken tussen cases en controlepatiënten overigens fors.

Conclusie: er is geen bewijs dat diagnostiek naar trombofilie bij patiënten met een eerste episode VTE bijdraagt aan verlaging van de kans op een recidief.

Overwegingen: op dit moment is terughoudendheid met betrekking tot diagnostiek naar trombofilie bij veneuze trombo-embolie gerechtvaardigd, omdat duidelijke voordelen voor de patiënt ontbreken.

Advies: routineonderzoek naar erfelijke of verworven trombofilie bij patiënten met VTE wordt niet aanbevolen, omdat de uitslag in het algemeen geen gevolgen heeft voor het therapeutisch beleid.

Onderzoek naar trombofilie via een verwijzing naar de internist of hematoloog wordt wel overwogen bij patiënten met familiale VTE. Bij patiënten met recidiverende VTE kan diagnostiek naar trombofilie overwogen worden. Deze patiënten met een recidief worden verwezen.

45 Risico op maligniteit bij een VTE

VTE is geassocieerd met een verhoogd risico op een maligniteit, zoals onder meer bleek in een Zweeds cohortonderzoek, waarbij gebruik werd gemaakt van een centrale ziekenhuis-patiëntenregistratie [Baron 1998]. Bij 61.998 patiënten van 18 jaar en ouder zonder bekende maligniteit die tussen 1965 en 1983 werden behandeld voor VTE (inclusief tromboflebitis) werden in het jaar volgend op de DVT 2509 maligniteiten gevonden (gestandaardiseerd incident risico (SIR) 3,2; 95%-BI 3,1 tot 3,4). De SIR is gestandaardiseerd naar observatiejaren en de verhouding kanker bij VTE versus patiënten zonder VTE. De SIR voor polycythaemia vera was 12,9 (95%-BI 8,6 tot 18,7) en de SIR voor lever, pancreas, ovariumkanker, hersentumoren en Hodgkinlymfom was eveneens boven de 5,0. Niet zeker is of trombose een gevolg is van de maligniteit of dat beide een gemeenschappelijke oorzaak hebben. In een patiëntcontroleonderzoek bij 430 DVT-patiënten in Nederlandse huisartsenpraktijken werden vergelijkbaar verhoogde risico's gevonden [Oudega 2006]. Opeenvolgende patiënten in de eerste lijn met DVT ($n = 430$) zonder bekende maligniteit werden vergeleken met een controlegroep uit de algemene bevolking, gematcht naar leeftijd en geslacht. De 2-jaars incidentie bij idiopathische DVT ($n = 162$) was 7,4% (95%-BI 3,4 tot 11,4%) en bij secundaire DVT ($n = 268$) 2,6% (95%-BI 0,7 tot 4,5%) ten opzichte van 2,0% (95%-BI 0,1 tot 3,9%) in de controlegroep ($n = 442$).

Conclusie: het aantal patiënten dat een maligniteit blijkt te hebben als een DVT wordt gestateerd is vooral verhoogd bij idiopathische trombose.

46 Nut van aanvullend onderzoek gericht op nog niet bekende maligniteit

Er is discussie over de vraag of er bij een trombose aanvullend onderzoek naar nog onbekende maligniteiten moet plaatsvinden, of dit zowel bij idiopathische als bij secundaire trombose zou moeten, en over de uitgebreidheid van het eventuele diagnostisch onderzoek. Het vinden van een maligniteit heeft consequenties voor de behandeling en recidiefkans van VTE, en de kans op genezing (van de kanker) zou bij ontdekking in een behandelbaar stadium groter kunnen zijn. Er is één RCT uit 2004 naar het nut van uitgebreid onderzoek naar de aanwezigheid van tumoren bestaande uit echo én CT-scan van het abdomen en pelvis; gastroscopie of barium maagfoto; coloscopie of sigmoidoscopie en colonoscopie; hemoculttest; sputumcytologie en bloedonderzoek naar tumormarkers [Piccioli 2004]. Vrouwelijke patiënten ondergingen tevens een mammografie en cervixcytologie, mannelijke patiënten een abdominale echo van de prostaat en een PSA-bepaling. De interventiegroep werd vergeleken met een controlegroep die niet op de hoogte was van het onderzoek (het zogenaamde Zelen-design) en bij wie ook geen aanvullend onderzoek werd gedaan. Het Zelen-design werd noodzakelijk geacht omdat het onethisch werd gevonden om patiënten allereerst te informeren over een verhoogd risico op kanker en dan vervolgens geen aanvullend onderzoek aan te bieden. De inclusie verliep moeizaam omdat slechts 5 van de 40 centra wilden meedoen in verband met de keus voor het Zelen-design. Het onderzoek werd voortijdig afgebroken toen bleek dat de artsen bij de patiënten in de controlegroep meer diagnostiek deden dan volgens het onderzoeksprotocol was afgesproken. Uiteindelijk werden 201 patiënten geïncludeerd. Bij 13 van de 99 patiënten in de screeningsgroep (13,1%) werd een maligniteit vastgesteld en gedurende de 2 jaar follow-up bij nog 1 patiënt (1,0%). In de controlegroep werd in 2 jaar follow-up bij 10 van de 102 patiënten (9,8%) een maligniteit gevonden, het RR tijdens de follow-up was 9,7 (95%-BI 1,3 tot 36,8; $p < 0,01$). De kankergerelateerde mortaliteit gedurende de 2 jaar follow-up was 2% in de gescreende groep versus 3,9% (4 van de 102) in de controlegroep (absolute risicoreductie 1,9%, 95%-BI -5,5 tot 10,9; niet significant). De patiëntenaantallen waren te klein en de follow-up was te kort om uitspraken te kunnen doen over de vraag of routinematig aanvullend onderzoek leidt tot minder morbiditeit en mortaliteit.

Een Nederlands onderzoek uit 2010 (het Trousseau-onderzoek) vergeleek het nut van beperkte screening met uitgebreide screening bij patiënten ouder dan 40 jaar met een eerste presentatie van een idiopathische DVT en/of longembolie in 2 gelijktijdige cohorten [Van Doormaal 2011]. De 10 deelnemende ziekenhuizen werden verdeeld en deden óf wel een beperkte baseline screening ($n = 288$) bestaande uit anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek en een thoraxfoto, ofwel een uitgebreide screening ($n = 342$) waarbij de baseline screening werd uitgebreid met een CT van het abdomen en thorax, en een mammografie bij vrouwen. Het onderzoek werd gestaakt op grond van een interim-analyse waaruit bleek dat het percentage aangetroffen maligniteiten lager was dan was verwacht en de meeropbrengst van uitgebreide screening ten opzichte van de baseline screening veel kleiner was dan verwacht. In de beperkt gescreende groep werd bij 7 patiënten (2,4%) een maligniteit gevonden, in de uitgebreid gescreende groep werd bij 12 patiënten (3,5%) al in de baseline screening een maligniteit geconstateerd. Uitgebreide screening voegde daar nog 6 patiënten met een maligniteit (2,0%) aan toe. Dat was veel lager dan het verwachte percentage (8%) waarop de inclusietargets waren gebaseerd. Van deze 6 extra gevonden patiënten zouden er volgens de onderzoekers potentieel 3 te genezen zijn. Het aantal patiënten bij wie gedurende de gehele looptijd van het onderzoek een maligniteit werd ge-

vonden was 30 van de 342 (8,8%, mediane follow-up 2,5 jaar) in de uitgebreid gescreende groep versus 21 van de 288 (7,3%, mediane follow-up 2,6 jaar) in de beperkt gescreende groep (OR 1,25; 95%-BI 0,66 tot 2,38). De mortaliteit bedroeg 26 (7,6%) waarvan 17 aan een maligniteit in de uitgebreid gescreende groep, 24 (8,3%, 8 aan een maligniteit) in de beperkt gescreende groep, gecorrigeerde hazard ratio 1,22 (95%-BI 0,69 tot 2,22).

In een systematische review uit 2008 werd de prevalentie van maligniteiten na een VTE 1,6 en 12 maanden na de diagnose nagegaan [Carrier 2008]. Om de prevalentie te bepalen werden 34 onderzoeken geïncludeerd met in totaal 9516 patiënten met VTE, van wie 3286 idiopathisch, 3297 secundair en 2933 niet-gespecificeerd. Direct na de VTE-diagnose (baseline) was de prevalentie maligniteiten van alle patiënten 4,1% (95%-BI 3,6 tot 4,6%), bij idiopathische VTE was dit 6,1% (5,0 tot 7,1%) en bij secundaire VTE 1,9% (95%-BI 1,3 tot 2,5%). De totale prevalentie 12 maanden na de diagnose was 6,3% (95%-BI 5,6 tot 6,9%). De prevalentie na 12 maanden was hoger bij idiopathische trombose (10,0%; 95%-BI 8,6 tot 11,3%) dan bij secundaire trombose (2,6%; 95%-BI 1,6 tot 3,6%).

In dezelfde review werd het effect vergeleken van beperkt onderzoek (meestal anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek, thoraxfoto) met uitgebreid onderzoek (meestal CT-scan van het abdomen en thorax) in 14 artikelen en 1 abstract (van het hierboven genoemde Trousseau-onderzoek). Pooling van de resultaten van verschillende onderzoeken (4378 patiënten) toonde dat met uitgebreide screening meer maligniteiten worden ontdekt. Met beperkt screenen vond men 49,4% (95%-BI 40,2 tot 8,5%) van het totaal aantal maligniteiten aan het eind van de follow-upperiodes, versus 69,7% (BI-95% 61,1 tot 77,8%) bij uitgebreide screening.

Vier van de geïncludeerde onderzoeken rapporteerden een verschil in tumorstadium, 2 van deze onderzoeken vonden een voordeel van uitgebreide screening, de 2 andere niet. In de 4 onderzoeken werden gedurende de follow-up 123 maligniteiten bij totaal 1540 patiënten ontdekt. Met beperkt screenen werden 17 tumoren in een vroeg stadium ontdekt (13,8%; 95%-BI 8,8 tot 21,0%) met uitgebreid screenen 27 (22,0%; 95%-BI 15,6 tot 30,1%). Ook in deze review komt men tot de conclusie dat gunstige effecten op mortaliteit en morbiditeit van routinematig aanvullend onderzoek naar maligniteiten niet zijn aangetoond.

Conclusie: diagnostiek naar een maligniteit in geval van DVT leidt waarschijnlijk tot de ontdekking van iets meer maligniteiten. Het is niet duidelijk of routinematig aanvullend onderzoek resulteert in overlevingsvoordeel.

Overwegingen: de meerwaarde van uitgebreid routinematig aanvullend onderzoek ten opzichte van beperkt screenen met anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek en een X-thorax is beperkt. Over de gevolgen op de kwaliteit van leven en de kosteneffectiviteit zijn geen onderzoeken beschikbaar.

Advies: routinematig aanvullend onderzoek op de aanwezigheid van een maligniteit wordt bij patiënten met DVT niet aanbevolen. Bij een klinisch vermoeden van een onderliggende maligniteit wordt gerichte nadere diagnostiek uitgevoerd.

47 Risico op VTE bij (vlieg)reizen

In een meta-analyse uit 2009 werd het risico op (symptomatische) DVT en longembolie (VTE) bij vliegwezen nagegaan [Chandra 2009]. Er werden 14 onderzoeken geïncludeerd (11 patiëntcontrole-onderzoeken, 2 cohortonderzoeken en 1 case-crossover), in totaal waren er 4055 VTE-patiënten. Het gepoolde RR op VTE voor reizigers van alle onderzoeken samen was 2,0 (95%-BI 1,5 tot 2,7) vergeleken met mensen die geen reis maakten. Er was forse heterogeniteit tussen de onderzoeken. Als 6 onderzoeken werden weggelaten waarbij de controlegroep bestond uit patiënten die van VTE werden verdacht maar dat vervolgens niet bleken te hebben, was er geen significante heterogeniteit en

was het RR 2,8 (95%-BI 2,2 tot 3,7). Een eerdere meta-analyse vond een vergelijkbaar risico van het risico van 2 tot 4 keer [Kuipers 2007]. Het risico op VTE lijkt gerelateerd aan de duur van de vlucht; iedere 2 uur vliegen stijgt het risico met 18% [Chandra 2009].

Het absolute risico op een symptomatische VTE werd nagegaan in een cohortonderzoek onder 27 496 werknemers van internationale ondernemingen die gevolgd werden tussen 2000 en 2005 [Kuipers 2007a]. Dit onderzoek werd ook in de hiervoor beschreven review geïncludeerd. De werknemers werden per e-mail gevraagd een vragenlijst in te vullen, waarin gevraagd werd of ze een VTE hadden gehad. Zo ja, dan werd (na verkregen toestemming) het medisch dossier bekeken. Als expositie gold een vlucht van minimaal 4 uur, maximaal 8 weken voorafgaand aan de diagnose. De respons was 8755 (32%) en het totaal aantal vluchten was 315.762, waarvan 100.208 meer dan 4 uur. De totale follow-up-tijd bedroeg 38 910 persoonsjaren, gemiddeld 4,4 jaar per werknemer. In de follow-upperiode waren er 53 symptomatische VTE's (34 DVT's, 9 longembolien, 8 beide en 2 trombose van de arm), waarvan 23 binnen 8 weken na een vlucht van > 4 uur, dit was 3,2/1000 persoonsjaren na expositie, vergeleken met 1/1000 persoonsjaren zonder expositie (RR 3,2; 95%-BI 1,8 tot 5,6). Dit komt overeen met 1 VTE per 4656 vluchten van > 4 uur vluchten. Het risico nam toe met méér vluchten in korte tijd en met de duur van de vluchten. Het risico was het hoogst in de eerste 2 weken na een vlucht om dan geleidelijk tot baseline-niveau te dalen in 8 weken.

Risico bij subgroepen

Het risico voor verschillende subgroepen werd onderzocht in een patiëntcontroleonderzoek [Cannegieter 2006], met 1906 volwassenen die zich bij 6 trombosediensdiensten presenteerden met een eerste episode VTE. Hun partners dienden als controlegroep. Er hadden 233 patiënten meer dan 4 uur gereisd in de 8 weken voorafgaand aan de VTE. De OR was 2,1 (95%-BI 1,5 tot 3,0). Het risico bij vliegwezen was even groot als bij auto-, bus- of treinreizen. Het risico op trombose bij vliegwezen was groter bij vrouwen die OAC/oestrogenen gebruikten (geschat OR 4,0, voor auto/bus/trein geschat OR 2,0 (geen betrouwbaarheidsintervallen vermeld), adipositas (BMI > 30) OR 2,6 (95%-BI 1,0 tot 6,4; auto/bus/trein OR 9,9; 95%-BI 3,6 tot 27,0), lange mensen (> 1,90 m) OR 6,8 (95%-BI 0,8 tot 60,6; auto/bus/trein OR 4,7; 95%-BI 1,4 tot 15,4) of kleine mensen (< 1,60 m) OR 4,9 (95%-BI 0,9 tot 25,6; auto/bus/trein OR 1,0; 95%-BI 0,3 tot 2,8), trombofilie (bij factor V Leiden) OR 13,6 (95%-BI 2,9 tot 64,2; auto/bus/trein OR 8,1; 95%-BI 2,7 tot 24,7). Protrombine 2010A OR 7,9 (95%-BI 9,9 tot 67,2; auto/bus/trein OR 3,1; 95%-BI 0,3 tot 36,6). In het onderzoek van Kuipers werd ook leeftijd < 30 jaar als risicofactor gevonden (IRR 7,7; 95%-BI 1,6 tot 38,4) [Kuipers 2007b].

48 Preventie van VTE bij (vlieg)reizen

In een Cochrane-review naar het preventief gebruik van steunkousen bij passagiers die een vliegreis van meer dan 4 uur maakten werden 9 onderzoeken geïncludeerd. Steunkousen werden gedragen enkele uren voorafgaand en tijdens de vlucht. Pooling van de resultaten liet zien dat het gebruik van steunkousen (15 tot 30 mmHg) het risico op asymptotische DVT, ontdekt door screening met behulp van echografie, vermindert van 3,6% (47 van de 1323 controlepatiënten) naar 0,2% (3 van de 1314 steunkousgebruikers); RR 0,10 (95%-BI 0,04 tot 0,25) [Clarke 2010].

In de ACCP-richtlijn wordt aan de hand van de gegevens uit de Cochrane-review berekend dat het absolute risico bij steunkousgebruik 4,5 minder symptomatische DVT's per 10.000 (95%-BI 4 tot 5 minder) is en 24 longembolien minder per 1.000.000 (95%-BI 20 tot 26) bij een laag risico. Bij hoog risico (eerder DVT, trombofilie, ernstige obesitas, verminderde mobiliteit, als gevolg van bot of gewrichtsproblemen, maligniteit binnen afgelopen 2 jaar, of uitgebreide varicose) is dit 16,2 minder symptomatische DVT's per 10.000 (95%-BI 14,0 tot

17,5 minder) en 87 longembolie, één minder per 1.000.000 (95%-BI 76 tot 94 minder). Deze getallen zijn berekend op grond van een surrogaatuitkomst; namelijk *asymptomatische DVT*. Op grond hiervan werd de kwaliteit als matig beoordeeld (verlaagd in verband met indirectheid) [Kahn 2012].

Een probleem met de geïncludeerde trials was dat ze op één na allemaal van dezelfde onderzoekers waren. Daarnaast waren er bij alle trials methodologische beperkingen (LONFLIT-onderzoeken, onduidelijke beschrijving methode, overlappende in- en exclusiecriteria, onduidelijke inclusiecriteria, niet-geblindeerde effectbeoordelaars). Het UK General Medical Council's Fitness to Practice Panel schrapte de principal investigator van de General Medical Council toen bleek dat in de onderzoeken coauteurs werden genoemd die de artikelen niet hadden geaccordeerd.

Bovenstaande problemen hebben ertoe geleid dat in sommige systematische reviews en richtlijnen de LONFLIT-onderzoeken buiten beschouwing worden gehouden [Kuipers 2007b]. In andere worden ze wel meegenomen [Clarke 2010, Hsieh 2005, Kearon 2012] omdat er geen aanwijzingen voor vervalsing zouden zijn.

Een eerdere meta-analyse van Hsieh uit 2005 komt tot vergelijkbare conclusies als genoemde Cochrane-review. Een van de LONFLIT-onderzoeken betreft een RCT naar het gebruik van enoxaparine en acetylsalicylzuur ter preventie van VTE tijdens vlieguren [Cesarone 2002]. In dit kleine onderzoek werden 300 personen met een hoog risico (eerdere DVT episode, stollingsstoornissen, ernstige obesitas, maligniteit binnen 2 jaar voorafgaand, uitgebreide varicose) op trombose in 3 groepen verdeeld: geen profylaxe, acetylsalicylzuur 400 mg gedurende 3 dagen, vanaf 12 uur vóór de vlucht, eenmalige hoge dosis enoxaparine (1 mg/kg = 1000 IU/10 kg) 2 tot 4 uur voor de vlucht. De uitval was 17% als gevolg van compliance en reisgerelateerde problemen. In de groep die geen profylaxe kreeg hadden 4 van de 83 participanten (4,8%) een *asymptomatische DVT*, in de acetylsalicylzuurgroep 3 van de 84 (3,6%), in de enoxaparinegroep 0 van de 82 ($p < 0,002$ vergeleken met de andere 2 groepen). Er waren geen symptomatische VTE's en de follow-up stopte zodra de deelnemer het vliegveld had verlaten.

Conclusies: vliegen leidt tot een verhoogd risico op VTE, dat toeneemt met de duur van de vlucht. Het risico is eveneens verhoogd bij lange auto-, bus- en treinreizen. Risicogroepen zijn vrouwen die oestrogenen (anticonceptie) gebruiken, adipositas (BMI > 30), mensen langer dan 1,90 of kleiner dan 1,60, bekende trombofilie. Steunkousen (enkel-druk 15 tot 30 mmHg) zijn effectief ter preventie van (asymptomatische) trombose bij vlieguren. Enoxaparine zou mogelijk een VTE kunnen voorkomen, van acetylsalicylzuur is dat niet aangetoond, deze bevindingen zijn gebaseerd op een klein onderzoek met een *asymptomatische DVT* als uitkomstmaat.

Overwegingen: het risico op VTE bij maligniteiten en bij recente chirurgie of trauma aan het been wordt door vlieguren zeer waarschijnlijk vergroot. In de literatuur worden deze factoren niet expliciet genoemd, trombofilie wel.

Advies: voor reizigers zonder bekende risicofactoren zijn, onafhankelijk van de lengte van de vlucht,

geen extra maatregelen nodig. Reizigers die langer dan 4 uur vliegen en een verhoogd risico op VTE hebben (één of meer risicofactoren) moeten indien mogelijk aan het gangpad zitten, frequent kuitspieroefeningen doen, regelmatig lopen en dehydratie vermijden door tijdens de vlucht veel te drinken, hoewel het nut van deze adviezen niet bewezen is.

Een steunkous tot aan de knie (enkeldruk 15 tot 30 mmHg) is effectief in het verlagen van het risico op trombose en kan worden geadviseerd, LMWH kunnen een optie zijn als een steunkous niet tot de mogelijkheden behoort of als er een zeer hoog risico op VTE aanwezig is, hoewel de effectiviteit in deze setting niet overtuigend is aangetoond. Hiervoor kan een consult bij een internist worden overwogen.

49 Langdurige bedlegerigheid

Verhoogd risico op VTE bij langdurige bedlegerigheid
Zestig procent van alle VTE treedt op bij ziekenhuispatiënten of patiënten in langdurige verblijfsinstellingen [Heit 2001]. Langdurig bedlegerige patiënten zijn immobiel en hebben daarom waarschijnlijk een verhoogd risico op VTE.

In een patiëntcontroleonderzoek werden 625 Amerikaanse patiënten met een eerste episode VTE 1:1 gematcht met patiënten zonder VTE [Heit 2001]. Verblijf in een bejaarden-, verzorgings- of verpleeghuis (nursing home) gaf een populatie attribuutief risico (PAR) van 13,3 (95%-BI 9,95 tot 16,8) ten opzichte van thuiswonenden. In dit onderzoek werd geen duidelijk verschil gemaakt tussen bedlegerige en mobiele patiënten. In een Israëlisch retrospectief (10 jaar) cohortonderzoek in een verpleegtehuis met 200 bedden ($n = 471$) werd geen significant verschil in risico op VTE (tussen mobiele en chronisch geïmmobiliseerde patiënten gevonden. De incidentie was 13,9 VTE per 1000 patiëntjaar in de chronische geïmmobiliseerde groep en in de mobiele groep 15,8 (RR 0,88; 95%-BI 0,33 tot 2,13) [Catt 2004].

De incidentie van VTE in een bejaarden-, verzorgings- of verpleeghuis werd nagegaan in 2 grote retrospectieve Amerikaanse onderzoeken met respectievelijk 18.661 en 132.018 residentieel verblijvende patiënten. VTE werd vastgesteld op basis van de Minimum Data Set, een vragenlijst die verplicht moet worden ingevuld bij alle langdurige verblijfsinstellingen (*medicare-licensed long-term facilities*) in de Verenigde Staten, http://en.wikipedia.org/wiki/Minimum_Data_Set. Een incidentie van symptomatische VTE van respectievelijk 1,30 en 0,91 per 100 persoonsjaren werd gevonden. [Lipert 2005, Comez 2003].

Tromboseproylaxe bij langdurige bedlegerigheid

Ondanks het grote aantal bedlegerige patiënten is er weinig onderzoek naar het nut van VTE-profylaxe gedaan. Er zijn geen trials gedaan waarin het nut van tromboseproylaxe werd afgewogen tegen het risico op bloedingen. Wel zijn er 2 Franse cross-sectionele multicenter onderzoeken in 36 respectievelijk 42 postacute care-settings (vergelijkbaar met een transferafdeling) waarin met echografie werd gekeken naar de aanwezigheid van *asymptomatische DVT*. Patiënten kregen tromboseproylaxe naar inzicht van de arts, op grond van de geldende richtlijnen. Het eerste onderzoek vond DVT bij 135 van de 852 patiënten (15,8%), waarvan 55 proximale DVT en 85 geïsoleerde kuitvenetrom-

bosen [Bosson 2003]. Het andere onderzoek vond DVT bij 113 van de 812 patiënten (14,0%) waarvan 33 proximale DVT en 80 kuitvenetrombosen [Sellier 2008]. In een separate publicatie werden de resultaten van deze 2 onderzoeken gecombineerd en werd nagegaan of het risico op DVT lager was bij patiënten die LMWH-profylaxe kregen, hetgeen niet het geval bleek: proximale DVT werd bij 35 van de 866 LMWH-gebruikers gevonden (4%) en bij 42 van de 737 niet-LMWH-gebruikers (5,7%; $p = 0,16$). Als ook geïsoleerde kuitvenetrombose werd meegerekend waren er 110 gevallen van DVT bij LMWH-gebruikers (12,7%) versus 125 bij de niet-gebruikers (17%; $p = 0,05$). Het verschil werd significant als een propensity-analyse werd gedaan waarbij gecorrigeerd wordt voor confounders (baseline variabelen). Met deze analyse werd getracht te corrigeren voor factoren waarom de ene groep wel en de andere groep geen LMWH kreeg. LMWH-profylaxe verlaagde de odds voor proximale DVT: OR 0,56 (95%-BI 0,335 tot 0,95). Als ook de geïsoleerde kuitvenetrombose werd meegenomen was de OR 0,60 (95%-BI 0,43 tot 0,83) [Labarere 2009]. Deze onderzoeken waren echter observationeel van aard en de betekenis van *asymptomatische DVT* en geïsoleerde kuitvenetrombose voor deze patiëntengroep is onduidelijk.

Conclusie: er is geen overtuigend bewijs dat profylaxe met LMWH bij langdurig bedlegerige patiënten DVT kan voorkomen.

Advies: routinematig gebruik van tromboseproylaxe met LMWH voor langdurig geïmmobiliseerde patiënten wordt niet geadviseerd.

50 Risico op VTE op oudere leeftijd

Het risico op een VTE stijgt met de leeftijd. In verschillende onderzoeken wordt het gestegen risico op VTE geassocieerd met talrijke leeftijdsgerelateerde medische condities (risicofactoren voor DVT) en met verschillende iatrogene factoren (zoals ziekenhuisopname, operatie, chemotherapie) [Couturaud 2003]. Deze risicofactoren zijn over het algemeen cumulatief.

Het risico op een ernstige bloeding tijdens behandeling met cumarinederivaten stijgt eveneens met de leeftijd [Couturaud 2003, Jacobs 2003, Levine 2004]. In een Nederlands onderzoek berekende men van een groep patiënten die met cumarinederivaten werden behandeld vanwege een mechanische hartklep, atriumfibrilleren of een recent hartinfarct, per leeftijdsgroep de incidentie van een ernstige bloeding. Deze incidentie steeg van 1,5 (95%-BI 1,0 tot 2,2) per 100 patiëntjaren in de groep jonger dan 60 jaar, tot 4,2 (95%-BI 3,1 tot 5,5) per 100 patiëntjaren in de groep ouder dan 80 jaar [Törn 2005].

Overwegingen: de beslissing om bij ouderen te starten met anticoagulantia kan bijzonder moeilijk zijn, vanwege het gelijktijdig bestaan van een hoog risico op VTE, maar ook van een verhoogd bloedingsrisico bij het gebruik van anticoagulantia. Er bestaan geen gevalideerde modellen waarin de verschillende risicofactoren ten opzichte van elkaar gewogen worden [Ceerts 2004]. Daarnaast zijn in veel onderzoeken oudere patiënten en/of patiënten met nierfunctiestoornissen uitgesloten [Couturaud 2003].

Advies: de afweging om bij ouderen tromboseproylaxe toe te passen zal per patiënt moeten plaatsvinden.

LITERATUUR

Voor verwijzingen naar NHG-Producten, zie www.nhg.org.

Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol* 2009;137:37-41.

Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD006650.

Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, Sealy C, Sunderji A. Ambulation after deep vein thrombosis: a systematic review. *Physiother Can* 2009;61:133-40.

Baron JA, Gridley C, Weiderpass E, Nyren D, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.

Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-67.

Bernardi E, Camporese G, Buller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:1653-9.

Bhuria S, Wong PF. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003074.

- Blumenberg RM, Barton E, Celfand ML, Skudder P, Brennan J. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg* 1998;27:338-43.
- Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Beyssier L, Elias A, et al. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities: a multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. *Arch Intern Med* 2003;163:2613-8.
- Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.
- Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, De Rijk M, Jagt H, Ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-9.
- Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, De Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
- Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.
- Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KG, Oudega R, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150:229-35.
- Calder KK, Herbert M, Henderson SO. The mortality of untreated pulmonary embolism in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2005;45:302-10.
- Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HC, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334:674.
- Cannegieter SC, Doggen CJ, Van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med* 2006;3:e307.
- Carrier M, Le Cal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-33.
- Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, Incandela L, De Sanctis MT, Geroulakos G, et al. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study--prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: a randomized trial. *Angiology* 2002;53:1-6.
- Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009;151:180-90.
- Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YC, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001515.
- Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval T. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1996;24:745-9.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-61.
- Cini M, Legnani C, Cavallaroni K, Bettini F, Palareti G. A new rapid bedside assay for D-dimer measurement (Simplify D-dimer) in the diagnostic work-up for deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:2681-3.
- Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A, Kjeldstrom M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004002.
- Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993;153:2777-80.
- Cohen JM, Akl EA, Kahn SR. Pharmacologic and compression therapies for postthrombotic syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Chest* 2012;141:308-20.
- Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008;8:1474-7.
- Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial Thromboembolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012;10:1026-35.
- Couturaud F, Lacut K, Leroyer C, Mottier D. Assessment of the risk and prophylactic treatment of venous thromboembolism in the elderly. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:362-5.
- Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
- De Martino RR, Wallaert JB, Rossi AP, Zbehlík AJ, Suckow B, Walsh DB. A meta-analysis of anticoagulation for calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2012;56:228-37.
- Decousus H. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-63.
- Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
- Dempfle CE, Korte W, Schwab M, Zerback R, Huisman MV. Sensitivity and specificity of a quantitative point of care D-dimer assay using heparinized whole blood, in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2006;96:79-83.
- Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004982.
- Douxflis J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000515.
- Eekhof JAH, Knuistingh Neven A, Opstelten W. Kleine kwalen in de huisartsenpraktijk. Amsterdam: Reed Business Education, 2013.
- Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001100.
- Fard MN, Mostaan M, Anaraki MR. Utility of lower-extremity duplex sonography in patients with venous thromboembolism. *J Clin Ultrasound* 2001;29:92-8.
- Gatt ME, Paltiel O, Bursztyn M. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. *Thromb Haemost* 2004;91:538-43.
- Geersing CJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2990.
- Geersing CJ, Toll DB, Janssen KJ, Oudega R, Blikman MJ, Wijland R, et al. Diagnostic accuracy and user-friendliness of 5 point-of-care D-dimer tests for the exclusion of deep vein thrombosis. *Clin Chem* 2010;56:1758-66.
- Geersing CJ, Erkens PM, Lucassen WA, Buller HR, Cate HT, Hoes AW, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e6564.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:3385-4005.
- Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY, Beyer-Westendorf J, Gallus AS, McRae S, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost* 2009;7:2035-41.
- Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Van der Laan De Vries M, Magier D, MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001;161:2105-9.
- Goekoop RJ, Steeghs N, Niessen RW, Jonkers CJ, Dik H, Castel A, et al. Simple and safe exclusion of pulmonary embolism in outpatients using quantitative D-dimer and Wells' simplified decision rule. *Thromb Haemost* 2007;97:146-50.
- Goldhaber SZ. DVT Prevention: what is happening in the "real world"? *Semin Thromb Hemost* 2003;29 Suppl 1:23-31.
- Gomes JP, Shaheen WH, Truong SV, Brown EF, Beasley BW, Gajewski BJ. Incidence of venous thromboembolic events among nursing home residents. *J Gen Intern Med* 2003;18:934-6.
- Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005a;143:129-39.
- Goodacre S, Sampson F, Thomas S, Van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005b;5:6.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
- Heit JA, Melton LJ, III, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1102-10.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:1885-2035.
- Hsieh HF, Lee FP. Graduated compression stockings as prophylaxis for flight-related venous thrombosis: systematic literature review. *J Adv Nurs* 2005;51:83-98.
- Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-8.
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.
- Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001367.

j383; 800-8.

- Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macra A, Pengo V, 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;170:1710-6.
- Jacobs LG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolic disease in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1472-8.
- Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single/negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:438-45.
- Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:17-26.
- Kahn SR, Pertsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009;9:879-83.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-e226S.
- Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;378:102-7.
- Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:1044-9.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122-130.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e494S.
- Kline JA, Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Mitchell AM. Prospective study of the diagnostic accuracy of the simplify D-dimer assay for pulmonary embolism in emergency department patients. *Chest* 2006;129:1417-23.
- Kline JA, Courtney DM, Kabriel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule out criteria. *J Thromb Haemost* 2008;8:772-80.
- Kolbach DN, Sandbrink MW, Hamulyak K, Neumann HA, Prins MH. Non-pharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004174.
- Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Buller HR, Rosendaal FR. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. *PLoS Med* 2007a;4:e290.
- Kuipers S, Schreijer AJ, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med* 2007b;262:615-34.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn: Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. Utrecht: CBO, 2009. <http://www.diliguide.nl/document/415/veneuze-trombo-embolie-en-secundaire-preventie-arteriële-trombose.html>.
- Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Legagneux A, Barrellier MT, Thiel H, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis of deep vein thrombosis for older patients with restricted mobility: propensity analyses of data from two multicentre, cross-sectional studies. *Drugs Aging* 2009;26:263-71.
- Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-8.
- Le Gal C, Testuz A, Righini M, Bounameaux H, Perrier A. Reproduction of chest pain by palpation: diagnostic accuracy in suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;330:452-3.
- Le Gal C, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-71.
- Le Gal C, Righini M, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Perrier A, et al. Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost* 2005;5:2457-64.
- Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:287S-310S.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900.
- Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005;165:2677-82.
- Lohr JM, Kerr TM, Lutter KS, Cranley RD, Spirtoff K, Cranley JJ. Lower extremity calf thrombosis: to treat or not to treat? *J Vasc Surg* 1991;14:618-23.
- Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low-molecular-weight-heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2009;123:837-44.
- Lucassen W, Geersing CJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448-60.
- Lucassen WAM, Erkens PMG, Geersing CJ. Diagnostiek van longembolie. *Huisarts Wet* 2013;56:264-8.
- Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2010;8:1193-200.
- Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-32.
- Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Celing O, He Q. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012;55:550-61.
- Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011a;2011:150-5.
- Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis* 2011b;31:275-81.
- Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, Liang J, Hull RD, Stein PD. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome: a meta-analysis. *Am J Med* 2010;123:735-40.
- NICE. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing (2012). <http://guidance.nice.org.uk/CG144>.
- Oudega R, Moons KG, Hoes AW. Ruling out deep venous thrombosis in primary care: A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. *Thromb Haemost* 2005a;94:200-5.
- Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med* 2005b;143:100-7.
- Oudega R, Moons KG, Karel NH, Van Nierop FL, Hoes AW. Deep vein thrombosis in primary care: possible malignancy? *Br J Gen Pract* 2006;56:693-6.
- Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos IC, Coekoop RJ, Rodger MA, et al. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010;125:e123-e127.
- Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le CG, Meyer G, Coudrier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352:1760-8.
- Philbrick JT, Becker DM. Calf deep venous thrombosis. A wolf in sheep's clothing? *Arch Intern Med* 1988;148:2131-8.
- Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-9.
- Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56.
- Riedel M. Acute pulmonary embolism I: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart* 2001;229:40.
- Schouten HJ, Geersing CJ, Koek HL, Zuihthoff NPA, Janssen KJM, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.
- Schwarz T, Schmidt B, Schmidt B, Schellong SM. Interobserver agreement of complete compression ultrasound for clinically suspected deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:45-9.
- Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA* 2009;301:2472-85.
- Sellier E, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Thiel H, Couturier P, et al. Risk factors for deep vein thrombosis in older patients: a multicenter study with systematic compression ultrasonography in postacute care facilities in France. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:224-30.
- Soosainathan A, Moore HM, Cohel MS, Davies AH. Scoring systems for the post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2013;57:254-61.
- Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-9.
- Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Chali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589-602.
- Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:108-14.
- Toll DB, Oudega R, Bulten RJ, Hoes AW, Moons KG. Excluding deep vein thrombosis safely in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:613-8.
- Torn M, Bollen WL, Van der Meer FJ, Van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005;165:1527-32.
- Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jimenez-Puente A, Sanchez-Cantalejo E, Del Toro J, Grau E, et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2005;127:1631-6.

- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
- Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Lagro-Janssen ALM. *Ziekten in de huisartspraktijk*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2003.
- Van Den Belt AC, Prins MH, Lensing AW, Castro AA, Clark OA, Atallah AN, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001100.
- Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. 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. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-8.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FC. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.
- Van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1285-93.
- Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Criend R, Prins MH, Nijziel MR, Van Der Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011;9:79-84.
- Van Hylckama V, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2297-300.
- Van Weert H, Dolan G, Wichers I, De Vries C, Ter Riet C, Buller H. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? A historic follow-up study in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:52-7.
- Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:1326-30.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
- White H, Murin S. Is the current classification of venous thromboembolism acceptable? No. *J Thromb Haemost* 2004;2:2262-3.
- White RH, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins: are they all the same? *Br J Haematol* 2003;121:12-20.
- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.