# Rapport richtlijnanalyse diepe veneuze trombose en longembolie

NIVEL Kennis voor betere zorg

ivm

Federatie Medisch Specialisten

LUMC

Zorginstituut Nederland

# Rapport richtlijnanalyse diepe veneuze trombose en longembolie

Marinka van Dalfsen (IVM) & Judith Jelsma (Nivel)
Dunja Dreesens (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)
Menno Huisman (Internist- vasculaire geneeskunde LUMC)
Erik Klok (Internist- vasculaire geneeskunde LUMC)
Linda Kok (IVM)
Paul Smits (Kaderhuisarts)
Eva Volmeijer (Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten)
Cordula Wagner (Nivel)

Januari 2020

ISBN 978-94-6122-605-1

030 272 97 00
nivel@nivel.nl
www.nivel.nl

© 2020 Nivel, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Gegevens uit deze uitgave mogen worden overgenomen onder vermelding van Nivel en de naam van de publicatie. Ook het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

# Voorwoord

De aanleiding voor de richtlijnanalyse is de behoefte van het Zorginstituut Nederland om - in het kader van het programma Zinnige Zorg – een verbetersignalement aan te bieden aan de Minister van Medische Zorg en Sport over de zorg voor patiënten met diepe veneuze trombose (DVT) en/of longembolie.

In opdracht van het Zorginstituut Nederland hebben het Nivel, Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM) en het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten een richtlijnanalyse van (inter)nationale richtlijnen voor DVT en/of longembolie uitgevoerd. Dit rapport beschrijft de analyse van zeven richtlijnen voor DVT en/of longembolie (geselecteerd door het Zorginstituut Nederland) en geeft duiding aan de gevonden verschillen in het licht van onder andere de wetenschappelijke onderbouwing en methodologie. Het Zorginstituut Nederland zal de resultaten van deze richtlijnanalyse opnemen in een rapport over de stand van wetenschap en praktijk.

Utrecht, januari 2020

# Inhoud


**Voorwoord** **3**

**Samenvatting** **7**

**Afkortingenlijst** **8**

**1 Inleiding** **9**
1.1 Achtergrond 9
1.2 Doel van dit onderzoek 9
1.3 Leeswijzer 9

**2 Methoden** **10**
2.1 Kenmerken en methodologie 10
2.2 Kwaliteit 10
2.3 Aanbevelingen 11
2.4 Verantwoording 11

**3 Richtlijnen DVT en longembolie** **12**
3.1 Kenmerken richtlijnen 12
3.2 Onderliggende methodologie richtlijnontwikkeling 12
3.3 Kwaliteit van de richtlijnen 16

**4 Aanbevelingen diagnostiek** **18**
4.1 Diagnostiek diepe veneuze trombose 18
4.2 Diagnostiek longembolie 20

**5 Aanbevelingen compressietherapie** **23**
5.1 Compressietherapie bij DVT 23
5.2 Compressietherapie bij longembolie 24

**6 Aanbevelingen medicamenteuze behandeling** **25**
6.1 Keuze voor anticoagulantia 25
6.2 Behandelduur 27
6.3 Bloedingsrisico en tromboserisico 28
6.4 Gezamenlijke besluitvorming 29

**7 Aanbevelingen jaarlijkse evaluatie** **30**
7.1 Jaarlijkse evaluatie 30
7.2 Verlagen van de dosering 30

**8 Aanbevelingen begeleiding (rest)klachten** **32**
8.1 Diagnostiek naar fysieke (rest)klachten 32
8.2 Behandeling, begeleiding en verwijzing bij fysieke (rest)klachten 32
8.3 Behandeling, begeleiding en verwijzing bij psychosociale klachten 33
8.4 Patiëntinformatie 33

8.5 Uitgangsecho na DVT 33

**9 Aanbevelingen opname bij acute longembolie 35**
9.1 Beslisregel opname ziekenhuis/thuisbehandeling 35

**10 Aanknopingspunten voor verbetering zorg 37**

**Literatuur 39**

**Bijlage A Methodiek richtlijnontwikkeling 43**
Tabel A1. Toegepaste methoden in de richtlijnen 43

**Bijlage B AGREE II per beoordelaar per item 48**
Tabel B1. AGREE II van ESC-LE (2019) 48
Tabel B2. AGREE II van ESC-DVT (2017) 49
Tabel B3. AGREE II van NHG (2017) 50
Tabel B4. AGREE II van NIV (2016) 51
Tabel B5. AGREE II van ACCP (2016) 52
Tabel B6. AGREE II van NICE (2015) 53
Tabel B7. AGREE II van CBO (2008) 54

**Bijlage C Aanbevelingen diagnostiek 55**
Tabel C1. Klinische beslisregel DVT 55
Tabel C2. D-dimeer bepaling DVT 56
Tabel C3. Beeldvorming DVT 57
Tabel C4. Combinatie diagnostiek DVT 59
Tabel C5. Klinische beslisregels longembolie 60
Tabel C6. Uitleg klinische beslisregels longembolie 60
Tabel C7. D-dimeer longembolie 61
Tabel C8. Beeldvorming longembolie 62
Tabel C9. Combinatie diagnostiek longembolie 65

**Bijlage D Aanbevelingen compressietherapie 66**
Tabel D1. Compressietherapie met elastische kous 66
Tabel D2. Beslisregel 68
Tabel D3. Gezamenlijke besluitvorming 68
Tabel D4. Compressietherapie met zwachtelen 69

**Bijlage E Aanbevelingen medicamenteuze behandeling 70**
Tabel E1. Keuze voor anticoagulantia 70
Tabel E2. Behandelduur bij eerste uitgelokte en niet-uitgelokte DVT/longembolie 72
Tabel E3. Behandelduur bij tweede uitgelokte en niet-uitgelokte DVT/longembolie 74
Tabel E4. Bloedingsrisico en tromboserisico 75
Tabel E5. Gezamenlijke besluitvorming bij keuze anticoagulantia 77
Tabel E6. Gezamenlijke besluitvorming bij keuze behandelduur 78

**Bijlage F Aanbevelingen jaarlijkse evaluatie 79**
Tabel F1. Jaarlijkse evaluatie 79
Tabel F2. Gezamenlijke besluitvorming 80
Tabel F3. Verlagen van de dosering 80

**Bijlage G Aanbevelingen begeleiding (rest)klachten** **81**
Tabel G1. Diagnostiek bij (rest)klachten 81
Tabel G2. Behandeling, begeleiding en verwijzing bij fysieke (rest)klachten 82
Tabel G3. Patiëntinformatie 83
Tabel G4. Uitgangsecho bij DVT 84

**Bijlage H Aanbevelingen opname bij acute longembolie** **85**
Tabel H1. Klinische beslisregels 85
Tabel H2. Opname acute longembolie / thuisbehandeling 86

# Samenvatting


**Achtergrond**
Het doel van dit onderzoeksrapport is: 1) een beschrijving en kwaliteitsanalyse van richtlijnen voor diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie te geven; en 2) een beschrijving te geven van de aanbevelingen en wetenschappelijke onderbouwing in het zorgtraject van patiënten met DVT en longembolie, waarbij er duiding gegeven wordt aan verschillen tussen richtlijnen.

**Beschrijving richtlijnen DVT en longembolie**
De volgende richtlijnen zijn geselecteerd: drie Nederlandse richtlijnen voor DVT en/of longembolie van NHG (eerste lijn) en CBO en NIV (tweede lijn) en vier internationale richtlijnen van het ESC, NICE en ACCP. ESC heeft een aparte richtlijn voor zowel DVT als longembolie beschikbaar.

**Kwaliteit richtlijnen DVT en longembolie**
Volgens de AGREE II-methodiek scoren NIV (2016), ACCP (2016) en NICE (2015) beduidend hoger dan de andere richtlijnen. ESC-DVT (2017) is een consensusdocument en scoort laag op alle domeinen.

**Aanbevelingen diagnostiek DVT**
Alle richtlijnen bevelen eenzelfde combinatievolgorde van een klinische beslisregel, D-dimeer en echografie aan voor de diagnostiek van DVT.

**Aanbevelingen diagnostiek longembolie**
Alle richtlijnen bevelen eenzelfde combinatievolgorde van een klinische beslisregel, D-dimeer en computertomografie pulmonalisangiografie (CTPA) aan voor de diagnostiek van longembolie.

**Aanbevelingen compressietherapie**
Het routinematig gebruik van elastische steunkousen ter preventie van post-trombotisch syndroom (PTS) wordt in twijfel getrokken, maar symptoombestrijding wordt niet uitgesloten. Richtlijnen verschillen in aanbeveling welke patiënten steunkousen krijgen. Ook de aanbevolen draagduur verschilt tussen richtlijnen.

**Aanbevelingen medicamenteuze behandelingen**
De meeste richtlijnen geven de voorkeur aan direct orale anticoagulantia (DOAC) bij de behandeling van een DVT en longembolie, omdat DOAC's ten opzichte van vitamine K-antagonist (VKA) ten minste even effectief en (waarschijnlijk) veiliger zijn. NHG (2017) stelt DOAC's en VKA's gelijkwaardig en legt de keuze bij de zorgverlener en patiënt.

**Aanbevelingen jaarlijkse evaluatie**
De richtlijnen bevelen bij langdurige medicamenteuze behandeling evaluatiemomenten aan (bijvoorbeeld jaarlijks), waarbij onder andere het bloedingsrisico geëvalueerd dient te worden.

**Aanbevelingen (rest)klachten**
De richtlijnen geven weinig aanbevelingen over de diagnostiek en behandeling van fysieke en psychische restklachten.

**Aanbevelingen opname bij acute longembolie**
De richtlijnen hanteren verschillende beslisregels (Hestia, PESI en sPESI) als hulpmiddel voor beslissingen over thuisbehandeling of ziekenhuisopname/-ontslag.

**Aanknopingspunten voor verbetering zorg**
Er lijken aanknopingspunten voor verbetering van zorg op de onderdelen: gebruik leeftijdsafhankelijk afkappunt en YEARS-beslisregel bij diagnostiek longembolie, selectie specifieke groep compressietherapie, eerste keus medicamenteuze behandeling, gezamenlijke besluitvorming, jaarlijkse evaluatie, nazorg en thuisbehandeling.

# Afkortingenlijst

| Acronym | Afkorting |
|---|---|
| AGREE | Appraisal of Guidelines for research & evaluation |
| APS | Antifosfolipidensyndroom |
| CTEPH | Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie |
| CTPA | Computertomografie pulmonalisangiografie |
| CT-scan | Computertomografie-scan |
| CPET | Cardiopulonaire exercisetest |
| DVT | Diepe veneuze trombose |
| DOAC | Direct orale anticoagulantia |
| EBRO | Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling |
| ELISA | Enzyme linked immunosorbent assay |
| GRADE | Guidelines Recommendations Assessment Development Evaluation |
| LMWH | Low molecular weight heparins |
| MDCT | Multidetector computertomografie |
| MRA | Magnetic resonance angiografie |
| PEA | Pulmonale endarteriëctomie |
| PESI | Pulmonary Embolism Severity Index |
| PH | Pulmonale hypertensie |
| POC-test | Point of Care-test |
| PTS | Post-trombotisch syndroom |
| RCT | Randomised controlled trial |
| sPESI | Simplified Pulmonary Embolism Severity Index |
| TTE | Transthoracaal echocardiogram |
| UFH | Ongefractioneerde heparine |
| VKA | Vitamine K-antagonist |
| V/Q | Ventilatie-perfusiescan |
| V/Q (spect) | Ventilatie-perfusiescan (single photon emission computerized tomography) |
| VTE | Veneuze trombo-embolie |

# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

Veneuze trombo-embolie (VTE) omvat zowel diepe veneuze trombose (DVT) als longembolie. Klachten ontstaan doordat een bloedstolsel een ader in het diepe veneuze systeem ofwel de longslagader (gedeeltelijk) afsluit. De klachten die bij DVT ontstaan zijn een pijnlijk, gezwollen (onder)been, soms met roodheid en uitgezette venen. Een longembolie kan (sub)acute kortademigheid geven, pijn bij de ademhaling en een snelle ademhaling en/of hartslag en soms zijn longembolieën fataal [1].

Jaarlijks heeft een groot aantal patiënten zorg nodig vanwege DVT en/of longembolie. In de Nederlandse huisartsenpraktijk is de incidentie van DVT 0,5 tot 1,5 per 1.000 patiëntjaren en van longembolie 0,2 per 1.000 patiëntjaren [1]. Deze aandoeningen hebben een grote impact op patiënten en de samenleving als geheel, waaronder hoge kosten van zorg en maatschappelijke kosten door ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Bovendien zijn er aanwijzingen dat zowel de kwaliteit van zorg voor de patiënt als de doelmatigheid op een aantal onderdelen mogelijk beter kan [2].

## 1.2 Doel van dit onderzoek

Het doel van dit onderzoek is tweeledig. Enerzijds beschrijven en analyseren we de kwaliteit van een aantal geselecteerde richtlijnen over de zorg voor patiënten met DVT en/of longembolie (hoofdstuk 3). Anderzijds maken we de aanbevelingen en de daarbij behorende wetenschappelijke onderbouwing inzichtelijk ten aanzien van een aantal specifieke stappen in het zorgtraject voor patiënten met DVT en/of longembolie. Hierbij duiden we de gesignaleerde verschillen in het licht van de wetenschappelijke onderbouwing en gebruikte methodologie (hoofdstuk 4-9).

## 1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 geeft een beknopte methodebeschrijving voor deze richtlijnanalyse. In hoofdstuk 3 beschrijven we de kenmerken, methode van richtlijnontwikkeling en kwaliteit voor elk van de richtlijnen. Vervolgens gaat hoofdstuk 4-9 over de aanbevelingen en de gesignaleerde verschillen omtrent diagnostiek (hoofdstuk 4), compressietherapie (hoofdstuk 5), medicamenteuze behandeling (hoofdstuk 6), jaarlijkse evaluatie (hoofdstuk 7), (rest)klachten (hoofdstuk 8) en opname bij acute longembolie (hoofdstuk 9). In het rapport beschrijven we per onderwerp welke verklaring er is voor het ontstaan van de verschillen tussen de richtlijnen. Aan het einde van elke paragraaf sluiten we indien van toepassing af met de visie van de experts betreffende de zorg in Nederland. Tot slot volgen in hoofdstuk 10 aanknopingspunten voor verbetering van zorg in Nederland. Extra tabellen met uitkomsten en uitgangsvragen zijn opgenomen in de bijlagen A-H.

# 2 Methoden

## 2.1 Kenmerken en methodologie

Zorginstituut Nederland heeft zeven richtlijnen geselecteerd (zie kader). Van de geselecteerde richtlijnen zijn de algemene kenmerken beschreven. De richtlijnen zijn onderzocht op de gehanteerde methode voor de richtlijnontwikkeling. Hierbij zijn de volgende aspecten onderzocht: zoekactie, beoordeling van kwaliteit, niveau van bewijs, van bewijs tot aanbeveling en sterkte van bewijs. Voor ontbrekende informatie is contact opgenomen met de ontwikkelaars van de betreffende richtlijn.

### Geselecteerde richtlijnen DVT en longembolie

- NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (NHG, 2017)
- Multidisciplinaire richtlijn Antitrombotisch beleid (NIV, 2016). Alle hoofdstukken, behalve: Preventie van trombose bij neonaten en kinderen tot 18 jaar; kleppen en antistolling; antitrombotische therapie bij overige hartklepafwijkingen; tromboflebitis; strategie in geval van bloeding of ingrepen; laboratoriumtesten bij antistollingsmiddelen.
  Modules in concept (niet geautoriseerd; januari 2020):
  - Compressietherapie bij diepe veneuze trombose van het been (d.d. december 2019)
  - Behandeling maligniteit geassocieerde trombose (d.d. juni 2019)
- Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose (CBO, 2008): hoofdstuk 1 t/m 3
- Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing (NICE, 2015): uitgezonderd de sectie 'Thrombophilia testing'
- Antithrombotic therapy for VTE disease (ACCP, 2016)
- Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism (ESC, 2019)
- Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document (ESC, 2017): uitgezonderd de sectie 'DVT at unusual sites'

## 2.2 Kwaliteit

De kwaliteit van de richtlijnen is beoordeeld volgens AGREE II [3]. AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) is een hulpmiddel om de methodologie en transparantie van richtlijnontwikkeling te beoordelen. Het instrument bestaat uit 23 items verdeeld over zes domeinen die gescoord worden op een zevenpuntsschaal (1 (zeer oneens) - 7 (zeer eens). Elk domein beslaat een aparte dimensie van de kwaliteit van richtlijnen, zoals beschreven in Tabel 3.1. De zes domeinen zijn onafhankelijk en dienen niet te worden opgeteld tot één kwaliteitsscore.

In dit onderzoek hebben drie onderzoekers (MvD, JJ, EV) onafhankelijk van elkaar de kwaliteit van de richtlijnen beoordeeld met het AGREE II-instrument. Voorafgaand aan de beoordeling hebben de

onderzoekers twee andere richtlijnen beoordeeld en zijn de scores en overwegingen besproken om tot een eenduidige beoordeling te komen. Domeinscores zijn berekend door alle scores van de individuele items en verschillende beoordelaars in een domein op te tellen. Vervolgens is de totaalscore vastgesteld door het percentage te nemen van de maximaal mogelijke score voor dat domein. AGREE II geeft geen indicatie voor afkapwaarden. In dit onderzoek hebben we de scores gevisualiseerd door afkapwaardes te hanteren, waarbij 0-32% rood gekleurd is, 33-65% oranje gekleurd is en 66-100% groen gekleurd is.

Tabel 2.1. Beschrijving domeinen AGREE II

| Domein | Beschrijving |
|---|---|
| Onderwerp en doel | Het doel van de richtlijn, de specifieke vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is (items 1-3). |
| Betrokkenheid van belanghebbenden | De mate waarin de richtlijn werd ontwikkeld door de relevante belanghebbenden en de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt (items 4-6). |
| Methodologie | Het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien (items 7-14). |
| Helderheid en presentatie | Het taalgebruik, de structuur en de vorm van de richtlijn (items 15-17). |
| Toepassing | Mogelijke belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie, strategieën om de invoering te bevorderen en de financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn (items 18-21). |
| Onafhankelijkheid van de opstellers | Het formuleren van aanbevelingen zonder de ongewenste invloed van conflicterende belangen (items 22-23). |

## 2.3 Aanbevelingen

Voor geselecteerde uitkomstmaten is uitgezocht wat de verschillende richtlijnen aanbevelen en voor welke patiëntengroep dat geldt. De onderliggende literatuur, het niveau van bewijs en de sterkte van aanbeveling zijn verzameld in een achtergronddocument en dienden als basis voor het verklaren van de verschillen. Voor het duiden van de verschillen is gekeken naar: a) onderliggende literatuur; b) afwegingen die bij de literatuur gemaakt zijn; en c) verschillen in richtlijnontwikkeling en methodologie. Per onderwerp is beschreven welke verklaringen er zijn voor het ontstaan van verschillen tussen de richtlijnen. Aan het einde van elke paragraaf is, indien van toepassing, afgesloten met de visie van zorgexperts betreffende de zorg omtrent DVT en longembolie in Nederland.

## 2.4 Verantwoording

Dataextractie en data-analyse van de richtlijnen is uitgevoerd door JJ, MvD en LK. Geen van deze onderzoekers hebben enige vorm van relevante belangenverstrengeling. De AGREE-beoordeling van de richtlijnen is uitgevoerd door JJ, MvD en EV. EV is betrokken geweest bij de ontwikkeling van de NIV-richtlijn. CW en DD hebben meegelezen met het rapport, beiden hebben geen relevante belangenverstrengeling. EK, MH en PS waren als externe adviseurs betrokken en in die rol hebben ze meegelezen met de dataextractie en het rapport. Relevante toevoegingen van de externe adviseurs zijn separaat weergegeven van de richtlijnanalyse, te herkennen aan ‘expert toevoeging’. MH is betrokken bij de ontwikkeling van de volgende richtlijnen: NIV, NHG, ACCP en ESC-LE.

# 3 Richtlijnen DVT en longembolie

## 3.1 Kenmerken richtlijnen

Tabel 3.1 geeft een overzicht naar land, jaar, initiatiefnemers, betrokken partijen en de doelgroep voor zeven (inter)nationale richtlijnen voor DVT en/of longembolie.

### 3.1.1 Nationale richtlijnen

Er zijn drie Nederlandse richtlijnen voor DVT en/of longembolie uitgegeven door Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Nederlands Huisarts Genootschap (NHG) en Centraal BegeleidingsOrgaan (CBO). In Nederland is de NHG-Standaard (2017) ontwikkeld voor de eerstelijnszorg geleverd door huisartsen en de NIV-richtlijn (2016) voor de tweedelijnszorg. De CBO-richtlijn (2008) wordt alleen nog gebruikt voor diagnostiek.

### 3.1.2 Internationale richtlijnen

Er zijn vier internationale richtlijnen voor DVT en/of longembolie uitgegeven door de European Society of Cardiologie (ESC), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en American College of Chest Physicians (ACCP). ESC heeft als enige een aparte richtlijn voor zowel DVT (ESC, 2017) als voor longembolie (ESC, 2019) beschikbaar.

## 3.2 Onderliggende methodologie richtlijnontwikkeling

Tabel A1 in de bijlage geeft een overzicht van de onderliggende methodologie voor elke richtlijn. Er wordt een beschrijving gegeven van de zoekactie (inclusief doorzochte databases, zoekstrategie, zoekperiode en zoekrestricties), beoordeling van kwaliteit, niveau van bewijs, van bewijs tot aanbeveling en sterkte van bewijs. De ESC-DVT (2017) is een consensusdocument en hier lag geen uitgebreide methodologie aan ten grondslag.

### 3.2.1 Zoekactie

#### 3.2.1.1 Databases

NICE (2015) heeft de meest uitgebreide zoekactie uitgevoerd. MEDLINE is opgenomen in alle zoekstrategieën (van de richtlijnen). Het is onbekend in welke databases ESC-LE (2019), ESC-DVT (2017) en NHG (2017) gezocht hebben.

#### 3.2.1.2 Zoekstrategie

NHG (2017) en NIV (2016) hebben hun zoekstrategie online beschikbaar gesteld. NICE (2015) en CBO (2008) hebben de zoekstrategie voor de patiëntenpopulatie gegeven, welke aangevuld is met specifieke zoektermen voor de uitgangsvragen. ESC-LE (2019), ESC-DVT (2017) en ACCP (2016) geven geen informatie over de zoekstrategie.

#### 3.2.1.3 Zoekperiode

NHG (2017), NIV (2016), ACCP (2016) hebben de literatuur doorzocht tot 2014 (respectievelijk tot mei, oktober, juli). NICE (2015) heeft de literatuur doorzocht tot november 2013. CBO (2008) heeft de literatuur doorzocht tot april 2005. Het is onbekend tot welke datum ESC-LE (2019) en ESC-DVT (2017) de literatuur doorzocht hebben.

#### 3.2.1.4 Zoekrestrictie

Alle richtlijnen hebben een restrictie ten aanzien van het type publicatie, veelal exclusie van abstracts, brieven/editorials, commentaren en niet-gepubliceerde studies. ACCP (2016) en NICE (2015) benoemen dat ze uitsluitend Engelstalige publicaties meenemen.

### 3.2.2 Beoordeling van kwaliteit

NHG (2017), NIV (2016), ACCP (2016), NICE (2015) hanteren de 'Guidelines Recommendations Assessment Development Evaluation' (GRADE)-methode voor bepaling van studiekwaliteit. CBO (2008) hanteert de EBRO-methode en ESC-LE (2019) hanteert schalen specifiek ontwikkeld bij de ESC. ESC-DVT (2017) heeft de studies niet systematisch beoordeeld op kwaliteit.

### 3.2.3 Niveau van bewijs

NHG (2017), NIV (2016), ACCP (2016), NICE (2015) hanteerden GRADE welke een indeling hanteert in hoog, matig, laag, zeer laag.

- *Hoog*: er is veel vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt, zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de conclusie worden toegevoegd.
- *Matig*: er is matig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt, zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de conclusie worden toegevoegd.
- *Laag*: er is beperkt vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt, zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is waarschijnlijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de conclusie worden toegevoegd.
- *Zeer laag*: er is weinig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt, zoals vermeld in de literatuurconclusie; de conclusie is zeer onzeker.

CBO (2008) hanteerde EBRO welke de volgende indeling hanteert in A1, A2, B, C en D.

- *A1*: onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2 niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.
- *A2*: onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'goudstandaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
- *B*: vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
- *C:* niet-vergelijkend onderzoek.
- *D*: mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Welke als volgt in niveaus ingedeeld worden:

- *Niveau 1*: 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2.
- *Niveau 2*: ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.
- *Niveau 3*: 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C.
- *Niveau 4*: mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

ESC-LE (2019) hanteerde de ESC-schaal welke de volgende 3 niveaus hanteert:

- *Niveau A*: meerdere Randomised controlled trials (RCT) of meta analyses.
- *Niveau B*: 1 RCT of grote niet-RCT studie.
- *Niveau C:* consensus van experts en/of kleine studies, retrospectieve studies of registratie-studies.

### 3.2.4 Van bewijs tot aanbeveling

ESC-LE (2019), NHG (2017), NIV (2016), ACCP (2016) en NICE (2015) beschrijven dat - naast het wetenschappelijke bewijs - ook andere factoren meegenomen worden, zoals kwaliteit, voor- en nadelen van de interventie (en kansen daarop), waarden en voorkeuren patiënten, kosten, beschikbaarheid/haalbaarheid. CBO (2008) benoemt niet specifiek hoe van bewijs tot aanbeveling gekomen is.

### 3.2.5 Sterkte van aanbeveling

ESC-LE (2019) hanteert een indeling in vier ordes:

- *orde I*: AANBEVOLEN. Bewijs en/of algemene overeenstemming dat een bepaalde behandeling of procedure voordelen heeft, nuttig en effectief is.
- *orde IIA*: MOET OVERWOGEN WORDEN. Tegenstrijdig bewijs en/of uiteenlopende meningen over nuttigheid/effectiviteit van een bepaalde behandeling of procedure, maar bewijs/mening is in het voordeel van nuttig/effectief.
- *orde IIB*: KAN OVERWOGEN WORDEN. Tegenstrijdig bewijs en/of uiteenlopende meningen over nuttigheid/effectiviteit van een bepaalde behandeling of procedure, maar nuttigheid/effectiviteit is minder duidelijk aangetoond door bewijs/mening.
- *orde III*: NIET AANBEVOLEN. Bewijs of algemene overeenstemming dat een bepaalde behandeling of procedure niet nuttig/effectief is en in sommige gevallen mogelijk schadelijk.

NHG (2017), NIV (2016) en ACCP (2016) benoemen dat de aanbeveling sterk of zwak geformuleerd wordt, afhankelijk van het bewijs en de overwegingen. NICE (2015) en CBO (2008) benoemen niet specifiek hoe sterkte van aanbeveling bepaald is.

Tabel 3.1: Algemene kenmerken richtlijnen

| Land | Jaar | Titel | Initiatiefnemer(s), Wetenschappelijke Verenigingen (WV'en) | Betrokken partijen | Doelgroep: gebruikers richtlijn |
|---|---|---|---|---|---|
| Diverse Europese landen[1] | 2019 | **2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology** | European Society of Cardiology (ESC) | Medisch specialisten, huisarts | Cardiologen en aanverwante professionals |
| Diverse Europese landen[2] | 2017 | **Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function** | European Society of Cardiology (ESC) | Medisch specialisten | *Niet benoemd* |
| Nederland | 2017 | **Diepe veneuze trombose en longembolie** | Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) | Huisartsen, wetenschappers (incl. methodologen) | Huisarts |
| Nederland | 2016 / 2020 | **Antitrombotisch beleid** | Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) | Medisch specialisten en huisartsen. Patiënten en zorgverzekeraars betrokken bij knelpuntenanalyse | Zorgverleners betrokken bij zorg voor patiënten met antitrombotische therapie |
| Verenigde Staten | 2016 | **Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report** | The American College of Chest Physicians (ACCP) | Medisch specialisten en wetenschappers | Eerstelijnszorg, medische en chirurgische specialisten, inclusief verpleegkundigen en aanverwante zorgprofessionals |
| Engeland | 2015 | **Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing Clinical guideline [CG144]** | National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) | Medisch specialisten, huisartsen, patiënten/verzorgers, wetenschappers | Aanbieders in de veneuze trombo-embolie zorg; Zorgprofessionals in eerste, tweede en derdelijns zorg; Volwassenen (18 jaar en ouder) met een vermoede of bevestigde DVT of longembolie, en hun familie en verzorgers; Eerstegraads familielid van mensen met een overgeërfde trombofilie of andere veneuze trombo-embolie ziekte |
| Nederland | 2008 | **Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose** | Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO i.s.m. NHG | Medisch specialisten, huisartsen, epidemiologen | Zorgverleners die te maken krijgen met patiënten met DVT en/of longembolie of patiënten waarbij secundaire preventie arteriële trombose geïndiceerd is |

[1]Vertegenwoordigde richtlijnontwikkelaars uit: Oostenrijk, Griekenland, Polen, Zwitserland, Italië, Frankrijk, Nederland, Duitsland, Spanje, Finland, Ierland.

[2]Vertegenwoordigde richtlijnontwikkelaars uit: Oostenrijk, Griekenland, Polen, Zwitserland, Italië, Frankrijk, Nederland, Duitsland.

## 3.3 Kwaliteit van de richtlijnen

Tabel 3.1 laat de kwaliteit voor elk van de zeven richtlijnen per AGREE-domein zien. Scores van de beoordelaars voor de verschillende items zijn bijgevoegd in Bijlage B1-B7.

Tabel 3.1. Kwaliteit van de richtlijnen volgens AGREE II

| DOMEIN | ESC-LE, 2019 | ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 | NIV, 2016 | ACCP, 2016 | NICE, 2015 | CBO, 2008 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Onderwerp en doel | 63% | 26% | 76% | 89% | 76% | 100% | 59% |
| Betrokkenheid van belanghebbenden | 50% | 22% | 59% | 78% | 57% | 89% | 61% |
| Methodologie | 33% | 6% | 42% | 85% | 85% | 95% | 45% |
| Helderheid en presentatie | 91% | 63% | 98% | 85% | 96% | 93% | 74% |
| Toepassing | 35% | 4% | 31% | 58% | 19% | 75% | 25% |
| Onafhankelijkheid van de opstellers | 44% | 19% | 47% | 83% | 92% | 92% | 58% |

*NB. De kleuring is afhankelijk van gehanteerde afkapwaardes, waarbij een score van 0-32% rood gekleurd is, 33-65% oranje gekleurd is en 66-100% groen gekleurd is.*

### 3.3.1 ESC-richtlijn LE

ESC-LE (2019) scoort gemiddeld in vergelijking met de andere richtlijnen. Door de gegroepeerde aanbevelingen en overzichtelijkheid scoort deze richtlijn op 'helderheid en presentatie' hoog. De richtlijn scoorde het laagst op de domeinen 'methodologie' en 'toepassing'. De belangrijkste kanttekeningen bij deze richtlijn zijn de onduidelijkheden over de zoekstrategie, in- en exclusie van literatuur en beoordeling van de studies. De richtlijn geeft weinig tot geen informatie over de implementatie en praktische aspecten voor de toepasbaarheid.

### 3.3.2 ESC-richtlijn DVT

ESC-DVT (2017) scoort laag in vergelijking met de andere richtlijnen. De 'helderheid en presentatie' scoort gemiddeld, onder andere doordat aanbevelingen minder eenduidig zijn en de visuele presentatie matig is in vergelijking met ESC-LE (2019). Op de overige domeinen scoort de richtlijn laag, waarbij de score op 'methodologie' en 'toepassing' opvallend laag zijn. De verklaring ligt in het feit dat deze richtlijn als een consensusdocument is opgesteld zonder enige transparantie in/van de werkwijze.

### 3.3.3 NHG-Standaard

NHG (2017) scoort wisselend op de zes domeinen. De richtlijn geeft een duidelijke beschrijving van het onderwerp en het doel van de richtlijn. Ook is de richtlijn helder opgebouwd en zijn de aanbevelingen eenduidig. De belangrijkste kanttekeningen bij deze richtlijn zijn onduidelijkheden over de zoekstrategie en de systematische beoordeling van de studies. Zo is alleen voor de zoekvraag naar direct orale anticoagulantia (DOAC's) en vitamine-K-antagonisten (VKA's) een GRADE-tabel toegevoegd. De richtlijn besteedt daarnaast weinig aandacht aan implementatie.

### 3.3.4 NIV-richtlijn

NIV (2016) scoort gemiddeld tot hoog in vergelijking met de andere richtlijnen. De richtlijn geeft een duidelijke beschrijving van het onderwerp en doel. De kernboodschap is gemakkelijk terug te vinden, maar de beschrijving van de onderbouwing en overwegingen kan duidelijker. Kanttekeningen bij deze richtlijn zijn de onduidelijkheden over patiëntparticipatie en implementatie. Daarbij is de

richtlijn modulair opgebouwd, wat de samenhang en eenduidigheid tussen geüpdatete en niet-geüpdatete modules negatief beïnvloedt.

### 3.3.5 ACCP-richtlijn

ACCP (2016) scoort gemiddeld tot hoog in vergelijking met de andere richtlijnen. De kracht van deze richtlijn ligt in de grondige methodologie. De richtlijn beschrijft duidelijk en helder de uitgangsvragen, zoekstrategie en beoordeling van de literatuur met bewijstabellen en GRADE-profielen. Kanttekeningen bij deze richtlijn zijn de onduidelijkheden over patiëntparticipatie, implementatie en praktische aspecten voor de toepasbaarheid.

### 3.3.6 NICE-richtlijn

NICE (2015) scoort hoog in vergelijking met de andere richtlijnen. Deze richtlijn houdt ten opzichte van de andere richtlijnen het meest rekening met praktische aspecten voor de toepasbaarheid (d.m.v. een kosten-utiliteitsanalyses). Daarnaast is deze richtlijn ook methodologisch gezien van goede kwaliteit en uitgebreid. Een kanttekening bij deze richtlijn is dat achtergrondinformatie zoals de bewijslast en updates in verschillende bijlages te vinden zijn, wat de vindbaarheid negatief beïnvloedt. Daarnaast zijn bij deze richtlijn relatief veel methodologen betrokken en minder medisch specialisten.

### 3.3.7 CBO-richtlijn

CBO (2008) scoort wisselend op de zes domeinen. Dit is een oudere richtlijn en hanteert een oudere stijl zoals de EBRO-methodiek. De methode is niet transparant en het is onduidelijk of de toepasbaarheid van de aanbevelingen voldoende is meegewogen. Aspecten betreffende de implementatie van de richtlijnen zijn slechts summier beschreven.

### 3.3.8 Conclusie

Het consensusdocument ESC-DVT (2017) scoort volgens AGREE II het laagst en kent veel beperkingen. NIV (2016), ACCP (2016) en NICE (2015) scoren beduidend hoger dan de NHG (2017), ESC-DVT (2017), ESC-LE (2019) en CBO (2008). Dit verschil wordt met name veroorzaakt door het domein ‘methodologie’ en ‘onafhankelijkheid van de opstellers’. In alle richtlijnen behalve NICE (2015) behoeft het domein ‘toepassing’ meer aandacht.

# 4 Aanbevelingen diagnostiek

NIV (2016) en ACCP (2016) geven geen aanbevelingen over diagnostiek. Hieronder wordt voor de overige richtlijnen aangegeven hoe het diagnostische proces voor DVT en longembolie verloopt (zie ook Bijlage C1-C4 (DVT) en Bijlage C5-C8 (longembolie)).

## 4.1 Diagnostiek diepe veneuze trombose

ESC-DVT (2017), NHG (2017), NICE (2015) en CBO (2008) bevelen het gebruik van een combinatie van: a) een klinische beslisregel, b) D-dimeer en c) echografie aan.

### 4.1.1 Klinische beslisregel (Bijlage C1)

De ESC-DVT (2017) en NICE (2015) gebruiken beiden de 2-level Wells-score. CBO (2008) gebruikt nog een verouderde versie van de Wells-score, waarin een eerder gedocumenteerde DVT niet meegenomen wordt in de risicostratificatie. De richtlijnen gebruiken ≥ 2 punten als afkappunt waarbij een DVT waarschijnlijk is. De NHG (2017) heeft de Wells-score overwogen, maar op basis van de bevindingen van Oudega et al. (2005) bleek in de laag-risicogroep (bepaald op grond van de Wells-regel) toch bij 12% van de patiënten een proximale DVT voor te komen [4]. Ten opzichte van het initiële cohort in het onderzoek van Wells bleek dat vier keer zo hoog [4]. Om die reden bleek de Wells score in de eerstelijnssetting minder geschikt en is er een nieuwe beslisregel ontwikkeld: de eerstelijns-beslisregel DVT. De eerstelijns-beslisregel DVT is in Nederland gevalideerd. Dit verschil tussen de richtlijnen kan verklaard worden door de setting. In de eerstelijn wordt de eerstelijnsbeslisregel gehanteerd en in de tweede-/derdelijn de 2-level Wells-score. Uitleg over de verschillende klinische beslisregels is te vinden in bijlage C1.

### 4.1.2 D-dimeer (Bijlage C2)

Alle richtlijnen bevelen gebruik van D-dimeer aan in combinatie met een klinische beslisregel of een andere diagnostische test, vanwege de lage specificiteit van de D-dimeer bepaling alleen. D-dimeer wordt aanbevolen bij een lage score op de klinische beslisregel. Als blijkt dat D-dimeer positief is, wordt aanbevolen om echografie uit te voeren. Internationaal wordt niet gedefinieerd wat een positieve uitslag is. De nationale richtlijnen geven aan dat een waarde > 500 ng/mL positief is. NHG (2017) adviseert daarnaast om de afkapwaarde van het ziekenhuis te hanteren of de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde te gebruiken (zie ook 4.2.2.1). NICE (2015) beveelt als enige richtlijn ook aan om D-dimeer te bepalen a) bij een hoge score op de klinische beslisregel en binnen 4 uur na presentatie een negatieve echografie; b) als geen echografie mogelijk blijkt. Het doel is dan om te beslissen of echografie van het been herhaald moet worden na 6-8 dagen.

De richtlijnen benoemen verschillende testen voor de bepaling van D-dimeer, maar doen geen specifieke aanbeveling hieromtrent. NHG (2017) benoemt als enige richtlijn de mogelijkheid van een point of care-test (POC-test) voor de D-dimeerbepaling om tijdig de uitslag te verkrijgen. Alleen NHG (2017) benoemt dat de uitslag van de D-dimeerbepaling dezelfde dag beschikbaar moet zijn. In de andere tweedelijnsrichtlijnen is hier geen termijn voor genoemd. Dit kan verklaard worden door de eerstelijnssetting, waarbij de D-dimeerbepaling niet plaatsvindt in de huisartsenpraktijk zelf, tenzij het een POC-test betreft. In de tweedelijn is de uitslag altijd dezelfde dag beschikbaar.

***Expert toevoeging POC test:***

De POC-test is al enige jaren niet beschikbaar. De validatie van een nieuwe POC-test is nog niet afgerond. Een POC-test voor D-dimeer in de huisartsenpraktijk is gewenst, aangezien een patiënt op de uitslag kan wachten en vervolgbeleid direct ingezet kan worden.

### 4.1.3 Beeldvorming (Bijlage C3)

Alle richtlijnen bevelen echografie van het been aan na een hoge score op de klinische beslisregel of na een positieve D-dimeer. ESC-DVT (2017) beveelt ook, als enige richtlijn, een echografie aan bij een verdenking op/of bij een geconstateerde longembolie. NICE (2015) en CBO (2008) benoemen compressie-echografie en duplexechografie (compressie-echografie in combinatie met kleurendopplersignalen om de bloedstroom zichtbaar te maken). CBO (2008) doet geen aanbeveling welke techniek de voorkeur heeft. NHG (2017) en NICE (2015) geven de voorkeur aan het maken van een 2-puntscompressie echografie van het bovenbeen in vergelijking met een echografie van het gehele been. ESC-DVT (2017) doet hier geen uitspraak over. CBO (2008) acht beide methodes veilig om DVT uit te sluiten, maar benoemd dat de echografie van het gehele been tot overbehandeling kan leiden. ESC-DVT (2017) vermeldt als enige richtlijn de optie van computertomografie *(*CT)-scan. De richtlijn geeft aan dat dit alleen aanbevolen wordt bij bepaalde patiëntengroepen (richtlijn geeft geen specificatie van patiëntgroepen) of wanneer veneuze echografie niet beschikbaar, ontoereikend of niet eenduidig is.

NHG (2017), NICE (2015) en CBO (2008) geven aanbevelingen om bij een negatieve echo de echografie te herhalen, bij:

- aanhoudende klachten (NHG, 2017);
- positieve D-dimeer (NICE, 2015);
- hoge klinische verdenking en positieve D-dimeer (CBO, 2008).

NHG (2017) en CBO (2008) hanteren een herhaalecho na 5-7 dagen, terwijl NICE (2015) aanbeveelt dit te doen na 6-8 dagen. ESC-DVT (2017) doet geen uitspraak over een herhalingsecho.

***Expert toevoeging beeldvorming***

Echografie van het gehele been is moeilijker te bepalen aangezien kuitvenen gevoeliger zijn en deze test lastiger is om betrouwbaar uit te voeren. Als er iets gevonden wordt in de kuitvenen, dan worden de kuitvenen ook behandeld. Deze test duur ongeveer 10-15 minuten. In vergelijking daarmee duurt de 2-puntsechografie ongeveer 5 minuten, waarbij zo'n 5% van de patiënten terug moet komen voor herhaalechografie. Er is momenteel grote praktijkvariatie tussen beleid in ziekenhuizen.

### 4.1.4 Combinatie (Bijlage C4)

ESC-DVT (2017), NHG (2017), NICE (2015) en CBO (2008) raden allen het gebruik van twee of drie bovenstaande diagnostische tools aan. Alle 4 de richtlijnen starten met de klinische beslisregel.

- Indien er een lage score op de klinische beslisregel is, dan volgt een D-dimeerbepaling. Indien D-dimeer laag is, dan is DVT uitgesloten. Indien D-dimeer hoog is, dan volgt echografie.
- Indien er een hoge score op de klinische beslisregel is, dan volgt direct echografie, zonder bepaling van de D-dimeer.

Indien echografie normaal is, dan is DVT uitgesloten volgens de richtlijnen ESC-DVT (2017), NHG (2015) en CBO (2008).

- NICE (2015) adviseert nog een aanvullende D-dimeerbepaling uit te voeren. Bij een positieve D-dimeer volgt een tweede echografie na 6-8 dagen.
- NHG (2015) adviseert een tweede echografie na 5-7 dagen uit te voeren bij aanhoudende klachten (alleen indien bij echografie niet het hele been is beoordeeld).

- CBO (2008) adviseert een tweede echografie na 5-7 dagen uit te voeren bij positieve D-dimeer en hoge klinische verdenking.
- ESC-DVT doet geen uitspraken over de uitvoer van een tweede echografie.

## 4.2 Diagnostiek longembolie

ESC-LE (2019), NHG (2017), NICE (2015) en CBO (2008) bevelen allemaal het gebruik aan van een combinatie van een klinische beslisregel, D-dimeer en CT pulmonalisangiografie (CTPA).

### 4.2.1 Klinische beslisregel (Bijlage C5)

De Wells-beslisregel wordt in alle richtlijnen gebruikt voor de diagnostiek van longembolie. ESC-LE (2019) beveelt naast de Wells-beslisregel ook het gebruik van de (aangepaste en versimpelde) Geneva- en de YEARS-beslisregel aan, zonder een voorkeur voor een van de beslisregels aan te geven. Uitleg over de verschillende klinische beslisregels is te vinden in bijlage C6.

#### 4.2.1.1 YEARS-beslisregel

De YEARS-beslisregel is in 2017 gepubliceerd en om die reden alleen meegenomen in de ESC-LE (2019) richtlijn en niet in een van de andere richtlijnen. De YEARS-beslisregel is een combinatie van YEARS-items en D-dimeer bepaling. Van der Hulle et al. (2017) laat in een prospectieve studie zien dat het uitvoeren van een CTPA in 48% van de gevallen was te voorkomen bij gebruik van de YEARS-beslisregel ten opzichte van 34% wanneer de Wells-beslisregel gebruikt was [5].

#### 4.2.1.2 Geneva- en Wells-beslisregel

ESC-LE (2019) refereert naar een aangepaste en versimpelde Geneva-beslisregel (*aangepaste*: Le Gal et al. (2006) [6]; *versimpelde*: Klok et al. (2008) [7]). In deze aangepaste en versimpelde Geneva-beslisregel zijn een aantal items vervangen ten opzichte van de originele beslisregel van Wicki et al. (2001) [8]. Het is bijvoorbeeld niet meer noodzakelijk om arterieel bloedgas te bepalen.

CBO (2008) heeft een vergelijking gemaakt tussen de Wells-beslisregel, Geneva-beslisregel (Wicki et al., 2001 [8]) en empirische kansschatting (klinisch oordeel arts) en prefereert Wells. De aangepaste Geneva-beslisregel aangepast ten tijde van het opstellen van de CBO in 2008 is niet benoemd/meegenomen. Het belangrijkste kritiekpunt bij de Geneva-beslisregel was dat bij 20% van de patiënten de score niet berekend kon worden vanwege het niet verrichten van een arteriële bloedgasmeting. Dit criterium is in de aangepaste Geneva-beslisregel komen te vervallen.

NICE (2015) benoemt gebruik van Wells-beslisregel (*originele*: Wells et al. 1998 [9]; *aangepaste:* Wells et al.2001 [10]), Geneva-beslisregel (zowel de *originele:* Wicki et al. (2001) [8] als de *aangepaste*: Le Gal et al. (2006) [6]) en Charlotte-beslisregel (Kline et al. 2002 [11]). De voorkeur gaat uit naar de 2-level Wells-beslisregel, welke gemakkelijker te interpreteren is dan de originele met 3 levels. Daarnaast was een beperking van de validatiestudie voor de Geneva-beslisregel dat behandelend artsen de Geneva-regel konden verwerpen, waardoor het onduidelijk was hoe deze regel scoort wanneer strikt opgevolgd.

NHG (2017) benoemt de Wells- en Geneva-beslisregel (originele: Wicki et al. (2001) [8] en aangepaste: Le Gal et al. (2006) [6]). Aanbevolen wordt de Wells-beslisregel te gebruiken. Aangezien de Geneva-beslisregels minder uitgebreid onderzocht zijn en niet gevalideerd in de eerste lijn.

***Expert toevoeging YEARS:***

De zorgexperts geven aan dat de YEARS-beslisregel de beste optie is voor de Nederlandse situatie vanwege de superieure specificiteit en het feit dat YEARS ontwikkeld en gevalideerd is in Nederlandse ziekenhuizen. Een directe vergelijking in een gerandomiseerd gecontroleerde studie (RCT) tussen YEARS en de andere beslisregels ontbreekt echter.

### 4.2.2 D-dimeer (Bijlage C7)

Alle richtlijnen bevelen gebruik van D-dimeer aan in combinatie met een andere diagnostische test. De sensitiviteit is hoog, maar de specificiteit is laag (zie ook sectie 3.2.2). D-dimeer wordt aanbevolen bij een lage score op de klinische beslisregel. Als blijkt dat D-dimeer positief is, wordt aanbevolen om een CTPA uit te voeren. CBO (2008) benoemt een afkapwaarde van > 500 ng/mL; NHG (2017) benoemt hetzelfde afkappunt, maar adviseert om de afkapwaarde van het ziekenhuis te hanteren of de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde te gebruiken. NICE (2015) spreekt alleen over positief dan wel negatief D-dimeer en benoemt geen specifieke afkapwaarde. ESC-LE (2019) benoemt de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde of gebruik van de YEARS-beslisregel. Bij een negatieve of lage D-dimeer wordt longembolie uitgesloten in alle richtlijnen.

#### 4.2.2.1 Leeftijdsafhankelijke afkapwaarden

In 2010 hebben Douma et al. voor het eerst leeftijdsafhankelijke afkappunten gepubliceerd [12]. Righini et al. (2014) laat zien dat leeftijdsafhankelijke afkappunten leiden tot het uitsluiten van de diagnose longembolie bij 30% van de patiënten ouder dan 50 jaar (in plaats van 6,4%) zonder vals-negatieven [13]. Schouten et al. (2013) laten in een systematische review en meta-analyse zien dat leeftijdsafhankelijke afkappunten de specificiteit verhogen, zonder verandering van de sensitiviteit [14]. CBO (2008) en NICE (2015) hebben deze literatuur niet kunnen meenemen in de aanbevelingen (zoekactie al voltooid voor publicatie artikel). NHG (2017) erkent de meerwaarde van leeftijdsafhankelijke afkappunten en adviseert om de afkapwaarde van het laboratorium te volgen. ESC-LE (2019) adviseert om bij patiënten ouder dan 50 jaar de leeftijdsafhankelijke afkappunten te gebruiken (leeftijd * 10 ng/ml).

### 4.2.3 Beeldvorming (Bijlage C8)

CTPA wordt in alle richtlijnen als eerste keuze voor beeldvormende diagnostiek aanbevolen. Een negatieve uitslag betekent dat longembolie uitgesloten is en een positieve uitslag dat de diagnose longembolie gesteld kan worden. Bij een onduidelijk resultaat of bij bezwaren voor radiatie, negatieve effecten van contrastmiddelen (bijv. nierschade en contrastmiddelallergie) of claustrofobie bevelen alle richtlijnen als alternatief/aanvullende diagnose de ventilatie/perfusie (V/Q) scan aan. NICE (2015) beveelt aan om eerst zoveel mogelijk te zoeken naar een alternatieve diagnose, onder andere door het uitvoeren van röntgenonderzoek. CBO (2008) benoemt ook dat röntgenonderzoek mogelijk in combinatie met een V/Q-scan een hogere diagnostische waarde heeft. ESC-LE (2019) en NHG (2017) benoemen röntgenonderzoek niet. CBO (2008) noemt als allerlaatste alternatieve test nog de pulmonalisangiografie, welke alleen bij expertisecentra uitgevoerd kan worden. Ook wordt de magnetic resonance-angiografie (MRA) genoemd, welke nog in ontwikkeling was ten tijde van de CBO-richtlijn ontwikkeling. De MRA wordt in ESC-LE (2019) afgeraden, omdat uit twee grote studies is gebleken dat deze techniek een lage sensitiviteit heeft, vaak niet eenduidige bevindingen laat zien en in noodsituaties niet altijd beschikbaar is (Stein et al. 2010 [15]; Revel et al. 2012 [16]).

#### 4.2.3.1 Beeldvormende diagnostiek tijdens de zwangerschap

CBO (2008) acht alle diagnostische testen voor wat betreft stralenbelasting voldoende veilig om uit te voeren in de zwangerschap. NICE (2015) heeft geen speciale aanbevelingen tijdens de zwangerschap. ESC-LE (2019) daarentegen start in de zwangerschap met vaststellen van de voorafkans op longembolie en het meten van D-dimeer. In geval van een afwijkende D-dimeer of een hoge

vooraf-kans volgt een X-thorax en compressie-echografie bij symptomen van DVT. Als vervolgdiagnostiek wordt CTPA of V/Q-scan aanbevolen. Is de X-thorax echter afwijkend, dan gaat de voorkeur uit naar CTPA.

### 4.2.4 Combinatie (Bijlage C9)

ESC-LE (2019), NHG (2017), NICE (2015) en CBO (2008) starten allemaal met de klinische beslisregel.

- Indien er een lage score op de klinische beslisregel is, dan volgt een D-dimeerbepaling. Indien D-dimeer laag is, dan is longembolie uitgesloten. Indien D-dimeer hoog is, dan volgt CTPA.
- Indien er een hoge score op de klinische beslisregel is, dan volgt CTPA.
- Als CTPA positief is dan is longembolie diagnose aangetoond, indien CTPA negatief is dan is longembolie uitgesloten.

NICE (2015) benoemt dat eerst andere diagnoses uitgesloten moeten worden, alvorens de beslisregel uit te voeren. Onder andere door de medische voorgeschiedenis uit te vragen, een fysiek onderzoek uit te voeren en X-thorax te maken. De ESC-LE (2019) maakt onderscheid tussen wel en geen hemodynamische instabiliteit voor de keuze van diagnostiek.

# 5 Aanbevelingen compressietherapie

## 5.1 Compressietherapie bij DVT

Bijlage D1 tot D4 bevat de uitgebreidere tabellen behorend bij de uitgangsvragen over compressietherapie.

### 5.1.1 Elastische steunkous (Bijlage D1)

#### 5.1.1.1 Doel

ACCP (2016) en NICE (2015) raden het routinematig gebruik van elastische steunkousen ter preventie van post-trombotisch syndroom (PTS) af. De richtlijnen sluiten het gebruik van elastische steunkousen echter niet uit voor symptoombestrijding bij mensen met acute of chronische symptomen (beide richtlijnen gaan niet verder in op het type, duur en controle hiervan). ESC-DVT (2017) en NHG (2017) geven aan dat het bewijs dat elastische steunkousen PTS voorkomt, onzeker is, maar dat symptoombestrijding en klachtenverlichting belangrijk zijn. NIV (module-update 2019) benoemt als enige richtlijn elastische steunkousen ter voorkoming of vermindering van de ernst van PTS. NIV (module-update 2019) geeft aan dat het dragen van een elastische steunkous ten opzichte van een placebokous of geen kous na de acute fase de incidentie van PTS mogelijk verlaagt, maar dat dit niet geldt voor ernstige PTS. In de acute fase verlaagt het dragen van steunkousen het risico op PTS niet.

#### 5.1.1.2 Subgroepen

ACCP (2016) en NICE (2015) bevelen alleen bij patiënten met acute of chronische symptomen een steunkous aan. ESC-DVT (2017), NHG (2017) en NIV (module-update 2019) bevelen iedereen met DVT een elastische kous aan.

#### 5.1.1.3 Verklaring

Alle richtlijnen refereren aan de SOX-studie [17]. Deze placebo-gecontroleerde studie laat onder een grote groep patiënten uit meerdere centra geen effect zien van elastische steunkousen ter preventie van PTS in vergelijking met een placebokous. ACCP (2016), NHG (2017), NICE (2015) hebben zich daarnaast ook nog gebaseerd op de studie van Brandjes et al. (1997) [18] en Prandoni et al. (2004) [19]. Beide studies vergeleken een steunkous met geen gebruik van een kous en lieten een daling van PTS zien. NHG (2017) benoemt ook nog de studie van Ginsberg et al. (2001) [20]; een kleine patiëntenpopulatie, maar wel de vergelijking tussen steunkous en placebokous. Deze studie laat geen meerwaarde van steunkousen zien. NIV (module-update 2019) heeft haar aanbevelingen gebaseerd op een Cochrane-review, welke alle eerder genoemde studies bevat (Van Appelen et al. 2017 [21]).

Een verklaring voor de verschillen tussen de richtlijnen ligt voornamelijk in de interpretatie van de bias van de studies die zijn meegenomen in de beoordeling. ACCP (2016) geeft aan dat de studies van Brandjes et al. (1997) [18] en Prandoni et al. (2004) [19] van middelmatige kwaliteit waren. ACCP baseerde de aanbeveling volledig op de SOX-studie [17].

ESC-DVT (2017), NIV (module-update 2019), NICE (2015) plaatsen als kanttekening bij de SOX-studie dat de therapietrouw (dragen steunkous ≥ 3 dagen per week) laag was (≈ 56%) in vergelijking met andere studies (≈ 90%), wat mogelijk van invloed was op het uitblijven van een effect. NICE (2015)

geeft ook aan dat er in deze studie andere criteria gebruikt werden om PTS aan te tonen (namelijk Ginsbergcriteria).

Op basis van deze studies heeft de NIV (module-update 2019) een gepoold effect berekend voor incidentie van PTS (Relatief Risico (RR): 0,61; 95%CI 0,34-1,09). Na correctie voor heterogeniteit (gepoolde analyse zonder SOX-studie) was de incidentie van PTS lager (RR: 0,47; 95%CI 0,35-0,64). NIV (module-update 2019) concludeert dat er lagere incidentie PTS is ten opzichte van dragen van geen kous/placebokous, maar dit bewijs is wel van lage kwaliteit (GRADE).

#### 5.1.1.4 Therapieduur en controle

NHG (2017) beveelt het dragen van de elastische steunkous aan voor 2 jaar met een proefstop na een jaar. NIV (module-update 2019) beveelt het dragen aan voor de duur van ten minste 6 maanden. Daarna kan een overweging gemaakt worden om te stoppen of door te gaan, afhankelijk van de Villaltascore op 3 en 6 maanden. Een belangrijke overweging voor een gepersonaliseerde duur is dat het aan het gemak voor de patiënt bijdraagt en dat het een aanzienlijke kostenbesparing met zich mee brengt [22].

### 5.1.2 Beslisregel indicatie en evaluatie steunkous (Bijlage D2)

NHG (2017) geeft aan dat gebruik van een beslisregel geen meerwaarde heeft voor de huisarts, maar dat de diagnose PTS in de meeste gevallen gesteld kan worden zonder een scoringssysteem. Er wordt geen beslisregel gebruikt voor controle en evaluatie van de steunkous.

NIV (module-update 2019) geeft aan dat dat de Villalta-beslisregel gebruikt kan worden voor evaluatie van blijven dragen of stoppen van de steunkous. Volgens GRADE is er bewijs van hoge kwaliteit dat een gepersonaliseerde draagduur op basis van de Villaltascore leidt tot het laagste risico op PTS [23-25].

### 5.1.3 Gezamenlijke besluitvorming dragen steunkous (Bijlage D3)

In geen van de richtlijnen wordt een advies gegeven over gezamenlijke besluitvorming bij de start van gebruik van een steunkous. Alleen NHG (2017) spreekt over gezamenlijke besluitvorming voor continuering van de steunkous.

### 5.1.4 Zwachtelen (Bijlage D4)

De ESC-DVT (2017), ACCP (2016) en NICE (2015) hebben zwachtelen niet benoemd als compressietherapie. De NIV (2016) benoemt zwachtelen als compressietherapie, maar gaat in de richtlijn niet verder in op het type, de techniek en de duur. De NHG (2017) beveelt het gebruik van compressief zwachtelen wel aan bij aanwezigheid van oedeem voorafgaand aan het aanmeten van een steunkous.

## 5.2 Compressietherapie bij longembolie

Geen van de richtlijnen heeft aanbevelingen opgenomen over compressietherapie bij patiënten met longembolie.

# 6 Aanbevelingen medicamenteuze behandeling

## 6.1 Keuze voor anticoagulantia (Bijlage E1)

ESC-LE (2019), ESC-DVT (2017), ACCP (2016) en NIV (2016) geven de voorkeur aan DOAC's boven VKA voor de medicamenteuze behandeling van DVT en/of longembolie. De reden hiervoor is dat DOAC's ten minste even effectief zijn en (waarschijnlijk) veiliger dan VKA (tabel 6.1). Omdat DOAC's niet direct met elkaar in studies zijn vergeleken, geven de richtlijnen geen voorkeur voor een specifieke DOAC. Als behandeling met een DOAC niet mogelijk is, bijvoorbeeld door contra-indicaties of interacties, geven de richtlijnen de voorkeur aan VKA.

NHG (2017) stelt DOAC's en VKA's voor de behandeling van DVT gelijkwaardig in tegenstelling tot de andere richtlijnen. De NICE (2015) is hierbij buiten beschouwing gelaten omdat ten tijde van het verschijnen van de richtlijn de DOAC's nog niet beschikbaar waren.

Tabel 6.1. Effectiviteit en veiligheid van DOAC's

| | ESC-LE, 2019 | ESC-DVT, 2017 | ACCP, 2016 | NIV, 2016 |
|---|---|---|---|---|
| Effectiviteit | DOAC's niet inferieur aan VKA qua effectiviteit. | DOAC's ten minste even effectief als parenterale middelen en VKA. | DOAC's waarschijnlijk even effectief als VKA in voorkomen recidief VTE. | DOAC's waarschijnlijk even effectief als VKA in voorkomen recidief VTE. |
| Veiligheid | DOAC's veroorzaken minder majeure, intracraniële en fatale bloedingen dan VKA. | DOAC's zijn vermoedelijk veiliger dan parenterale middelen en VKA. | DOAC's veroorzaken minder bloedingen, vooral intracranieel, dan VKA. | DOAC's veroorzaken waarschijnlijk minder majeure en klinisch relevante, niet-ernstige bloedingen dan VKA.<br><br>DOAC's veroorzaken minder fatale bloedingen dan VKA. |
| Literatuur | Van Es et al. 2014 [26]; Van der Hulle et al. 2014 [27]. | Van Es et al. 2014 [26]. | Van Es et al. 2014 [26]; Chai-Adisaksopha et al. 2014 [28]; Castellucci et al. 2014 [29]; Bloom et al. 2014 [30]; Touma et al. 2015 [31]. | Van Es et al. 2014 [26]; Fox et al. 2012 [32]; Van der Hulle et al. 2014 [27]; Castellucci et al. 2014 [29] |

NHG (2017) gebruikt voor de bewijsvoering andere studies dan de eerder genoemde richtlijnen, namelijk een Cochrane-review (Robertson et al. 2015 [33]) en een cohortonderzoek (Ageno et al. 2016 [34]). Deze studies includeerden specifiek patiënten met een DVT. Dat het NHG alleen studies naar patiënten met DVT includeerde, valt te verklaren omdat huisartsen bij een vermoedelijke longembolie verwijzen naar de tweede lijn. Daarentegen includeerden ESC-LE (2019), ESC-DVT (2017), ACCP (2016) en de NIV (2016) studies naar VTE in het algemeen.

Het NHG concludeert dat DOAC's niet resulteren in méér ernstige bloedingen vergeleken met VKA; ernstige bloedingen komen juist minder vaak voor bij DOAC's dan bij VKA. Het NHG waardeerde de kwaliteit van het bewijs redelijk tot laag, in verband met twijfel aan de representativiteit van de onderzoekspopulaties voor de eerste lijn vanwege onnauwkeurigheid (onduidelijk waaruit de onnauwkeurigheid bestond; GRADE-tabel niet terug te vinden). Ondanks de conclusie dat DOAC's minder vaak ernstige bloedingen lijken te veroorzaken, beschouwt het NHG DOAC's als gelijkwaardig aan VKA op basis van gebruiksgemak, effectiviteit en veiligheid. Bij kwetsbare ouderen, bij patiënten met een verminderde nierfunctie of mogelijk slechte therapietrouw adviseert het NHG terughoudend te zijn met DOAC's.

### 6.1.1 Anticoagulantia bij kanker (Bijlage E1)

ESC-DVT (2017), ACCP (2016), NIV (2016) en NICE (2015) bevelen low molecular weight heparins (LMWH) als eerste keus aan voor de behandeling van VTE bij kanker. Ten tijde van het verschijnen van deze richtlijnen waren direct vergelijkende studies tussen LMWH en DOAC's voor patiënten met kanker nog niet beschikbaar. De aanbeveling van het ACCP voor LMWH boven VKA en DOAC's is een zwakke aanbeveling en de bewijskracht is gemiddeld (VKA) tot laag (DOAC's). ESC en NICE geven geen gradering van de aanbeveling.

ESC-LE (2019) geeft aan dat zorgverleners rivaroxaban en edoxaban moeten overwegen (klasse 2a) als alternatief voor LMWH bij patiënten met kanker zonder gastro-intestinale maligniteit. NIV (module-update 2019) noemt zowel LMWH als DOAC's een optie bij patiënten met kanker. Bij de volgende patiënten geeft de NIV de voorkeur aan LMWH boven een DOAC:

- maligniteit in het maagdarmstelsel (tractus digestivus; inclusief lever- en pancreastumoren)
- maligniteit in de urinewegen en geslachtsorganen (tractus urogenitalis)
- hoog geschat bloedingsrisico

In tegenstelling tot ESC-LE (2019) zijn in NIV (module-update 2019) alle DOAC's een optie bij kanker, maar de richtlijn geeft wel aan dat er formeel alleen voor edoxaban en rivaroxaban bewijs is.

ESC-LE (2019) en NIV (module-update 2019) baseren zich op twee studies: de Hokusai VTE-cancer-studie naar edoxaban (Raskob et al. 2018 [35]) en SELECT-D-studie naar rivaroxaban (Young et al. 2018 [36]). In de Hokusai VTE-cancer-studie was met edoxaban de kans op recidief VTE vergelijkbaar met LMWH (mogelijk lager). Het risico op ernstige bloedingen was groter, maar dit trad vooral op bij patiënten met een tumor in het maagdarmstelsel, lever, pancreas of het urogenitale gebied. In de SELECT-D-studie was met rivaroxaban de kans op recidief VTE lager dan met LMWH, maar er traden meer ernstige bloedingen op (niet-significant). Halverwege de studie werden patiënten met een hoog risico op bloedingen (gastro-intestinale tumoren) niet meer geïncludeerd. In beide richtlijnen is de bewijskracht gemiddeld/redelijk voor edoxaban en laag voor rivaroxaban. De bewijskracht voor rivaroxaban is lager, vanwege methodologische beperkingen zoals het kleine aantal patiënten (n=203) en risico op selectiebias.

### 6.1.2 Anticoagulantia bij zwangerschap

Bij VTE tijdens de zwangerschap geven alle richtlijnen de voorkeur aan LMWH.

## 6.2 Behandelduur

### 6.2.1 Eerste uitgelokte DVT/longembolie (Bijlage E2)

Alle richtlijnen bevelen een behandelduur van 3 maanden aan bij een eerste uitgelokte VTE. Bij kanker adviseren de richtlijnen een behandelduur van 6 maanden en daarna verlengen van de behandelduur te overwegen. ESC-LE (2019) en ESC-DVT (2017) adviseren bij een VTE tijdens zwangerschap een minimale totale behandelduur van 3 maanden tot ten minste 6 weken na de bevalling. NIV (2016) adviseert ook tot 6 weken na de bevalling te behandelen, maar heeft geen eis gesteld aan de minimale totale behandelduur. Waarom het NIV geen minimale behandelduur noemt, valt niet uit de richtlijn op te maken. Bij antifosfolipidensyndroom (APS) adviseert ESC-LE (2019) behandeling voor onbepaalde tijd; NIV (2016) adviseert te behandelen volgens niet-uitgelokte VTE.

### 6.2.2 Eerste niet-uitgelokte DVT/longembolie (Bijlage E2)

Bij een niet-uitgelokte DVT/longembolie adviseren de ESC-LE (2019), ESC-DVT (2017), ACCP (2016), NIV (2016) en NICE (2015) ten minste 3 maanden te behandelen en daarna een verlengen van de behandeling te overwegen, rekening houdend met het bloedingsrisico van de patiënt. ACCP (2016), NIV (2016) en NICE (2015) geven bij specifieke bloedingsrisico's een aangepast advies, zie tabel 6.2. Er is in de literatuur onvoldoende duidelijkheid over hoe de inschatting van het bloedingsrisico en recidiefrisico moet worden uitgevoerd (zie sectie 6.3), wat een verklaring kan zijn voor het feit dat de richtlijnen geen eenduidige aanbevelingen geven bij de verschillende bloedingsrisico's.

Tabel 6.2. Behandelduur bij een laag, gemiddeld of hoog bloedingsrisico

| | ACCP, 2016 | NIV, 2016 | NICE, 2015 |
|---|---|---|---|
| Laag bloedingsrisico | Suggestie om langer dan 3 maanden te behandelen (zonder vastgestelde stopdatum; voor onbepaalde tijd) | Niet benoemd | Overweeg verlengde behandeling (na 3 maanden) bij een hoog risico op recidief VTE |
| Gemiddeld bloedingsrisico | Suggestie om langer dan 3 maanden te behandelen (zonder vastgestelde stopdatum; voor onbepaalde tijd) | Niet benoemd | Niet benoemd |
| Hoog bloedingsrisico | Suggestie om 3 maanden te behandelen boven verlengde behandeling (zonder vastgestelde stopdatum; voor onbepaalde tijd) | Aanbeveling om 3 maanden te behandelen en daarna overwegen te staken | Niet benoemd |

Het NHG adviseert bij een niet-uitgelokte DVT een behandelduur van 6 maanden. In de afwegingen beschrijft NHG dat de optimale behandelduur een afweging is tussen de recidiefkans en de kans op bloedingen en individueel bepaald zou moeten worden, wat strijdig lijkt met een vastgestelde behandelduur van 6 maanden. Vanwege de beperkingen in de methodologie (zie sectie 3.3) is niet te achterhalen waarop NHG het termijn van 6 maanden gebaseerd heeft.

### 6.2.3 Tweede uitgelokte en niet-uitgelokte DVT/longembolie (Bijlage E3)

NHG (2017) doet geen aanbevelingen over de behandelduur bij een recidief DVT, maar verwijst deze patiënten naar de tweede lijn. Bij een recidief VTE adviseren de overige richtlijnen behandeling voor onbepaalde tijd/langdurig (te overwegen). ESC-DVT (2017), NIV (2016) en NICE (2015) maken geen onderscheid tussen een tweede *uitgelokte* en tweede *niet-uitgelokte* VTE. ESC-LE (2019) en ACCP (2016) doen alleen een uitspraak over de behandelduur bij een tweede niet-uitgelokte VTE. Dat er weinig specifieke aanbevelingen zijn voor een tweede uitgelokte versus niet-uitgelokte VTE kan verklaard worden door een gebrek aan literatuur.

NIV (2016) adviseert bij een hoog bloedingsrisico een behandelduur van ten minste 3 maanden. Ook ACCP (2016) maakt voor de behandelduur onderscheid in het bloedingsrisico, zie tabel 6.3.

Tabel 6.3. Aanbevelingen ACCP-richtlijn (2016) bij tweede niet-uitgelokte DVT/longembolie

| | Laag bloedingsrisico | Matig bloedingsrisico | Hoog bloedingsrisico |
|---|---|---|---|
| Aanbeveling | Langer dan 3 maanden behandelen (geen vastgestelde stopdatum) | Suggestie om langer dan 3 maanden te behandelen (geen vastgestelde stopdatum) | Suggestie om 3 maanden te behandelen |
| Sterkte van aanbeveling/niveau van bewijs | Grade 1B | Grade 2B | Grade 2B |

## 6.3 Bloedingsrisico en tromboserisico

### 6.3.1 Bloedingsrisico (Bijlage E4)

Geen van de richtlijnen hanteert een beslisregel voor het bepalen van het bloedingsrisico. Alle richtlijnen behalve NHG (2017) gebruiken criteria om het bloedingsrisico in te schatten. Deze criteria variëren per richtlijn, alhoewel de NIV (2016) de criteria heeft overgenomen van de ACCP-richtlijn uit 2012 (in 2016 heeft ACCP 2 risicofactoren toegevoegd: frequent vallen en NSAID-gebruik). NIV (2016) neemt echter de indeling in risicocategorieën niet over (laag of hoog), omdat de richtlijncommissie vindt dat hier onvoldoende bewijs voor is. ACCP (2016) geeft aan dat de indeling in risicocategorieën (laag: 0 risicofactoren; gemiddeld: 1 risicofactor, hoog: 2 risicofactoren) pragmatisch is gekozen en niet op bewijs berust.

NHG (2017) geeft aan dat patiënten met een verhoogd risico op een ernstige bloeding verwezen dienen te worden naar de tweede lijn. Het is opvallend dat NHG (2017) vervolgens geen handvatten geeft om het bloedingsrisico te schatten.

### 6.3.2 Tromboserisico (Bijlage E4)

Geen van de richtlijnen beveelt een risicoscore of predictiemodel aan om het tromboserisico (recidiefrisico) te schatten. ESC-LE (2019), ACCP (2016) en NIV (2016) raden een risicoscore expliciet af, voornamelijk vanwege onvoldoende duidelijkheid over de klinische waarde en betrouwbaarheid. ESC-DVT (2017) noemt wel drie verschillende predictiemodellen voor het bepalen van het recidiefrisico, maar geeft geen expliciete aanbeveling voor één van deze modellen/scores. De ESC-DVT (2017) is opgesteld als consensusdocument en heeft grote methodologische beperkingen (zie sectie 3.3), wat kan verklaren dat deze richtlijn wel predictiemodellen noemt ondanks gebrek aan voldoende bewijs.

ESC-DVT (2017), NHG (2017), ACCP (2016), NIV (2016), NICE (2015) maken onderscheid tussen een uitgelokte en niet-uitgelokte VTE. Dat is in feite al een risicostratificatie, want bij een niet-uitgelokte VTE is het recidiefrisico hoger dan bij een uitgelokte VTE waarbij de risicofactor is weggenomen. ESC-LE (2019) maakt echter geen onderscheid tussen een uitgelokte en niet-uitgelokte longembolie, omdat deze terminologie volgens ESC potentieel misleidend kan zijn en niet helpend is voor het bepalen van de behandelduur. ESC-LE (2019) geeft een suggestie om bij patiënten met longembolie het recidiefrisico op lange termijn in te delen in laag (< 3% per jaar), gemiddeld (3 tot 8%) of hoog (> 8%), zie bijlage E4. Deze indeling is gebaseerd op twee studies (Baglin et al. 2003 [37]; Iorio et al. 2010 [38]) en een voorstel van de International Society on Thrombosis en Haemostasis (Kearon et al. 2016 [39]).

Verder maakt NICE (2015) onderscheidt in recidiefrisico tussen patiënten met een longembolie en patiënten met DVT. NICE baseert zich op 2 studies (Baglin et al. 2010 [40]; Murin et al. 2002 [41]). Een verschil in recidiefrisico tussen longembolie en DVT wordt door ESC-LE (2019) niet onderschreven. ESC-LE (2019) baseert zich wel op dezelfde cohortstudie als NICE (Murin et al. 2002 [41]), maar maakt een andere afweging. NIV (2016) maakt evenals ESC-LE (2019) geen onderscheid in recidiefrisico bij DVT en longembolie.

## 6.4 Gezamenlijke besluitvorming

### 6.4.1 Keuze voor anticoagulantia (Bijlage E5)

De gezamenlijke besluitvorming bij de keuze voor een anticoagulans heeft geen duidelijke plaats in de meeste richtlijnen. NHG (2017) benoemt dat de voor- en nadelen van anticoagulantia met de patiënt besproken dienen te worden; ACCP (2016) en NICE (2015) geven aan dat de voorkeuren van de patiënt belangrijk zijn bij de keuze voor een middel.

### 6.4.2 Keuze voor behandelduur (Bijlage E6)

De gezamenlijke besluitvorming voor de keuze voor behandelduur heeft een grotere plaats in de richtlijnen dan de keuze voor een anticoagulans. NIV (2016) heeft een consultkaart die patiënten samen met artsen kunnen gebruiken bij de keuze om de behandeling te verlengen na 3 tot 6 maanden. De andere richtlijnen geven aan dat de patiënten betrokken moeten worden in de besluitvorming over de behandelduur. NHG benoemt gezamenlijke besluitvorming over de behandelduur niet, maar adviseert de huisarts om de internist te consulteren bij een wens voor verlengde behandeling (zie ook tabel E2).

# 7 Aanbevelingen jaarlijkse evaluatie

## 7.1 Jaarlijkse evaluatie

### 7.1.1 Frequentie en inhoud (Bijlage F1)

NHG (2017) geeft geen aanbevelingen voor (jaarlijkse) evaluatie en voortzetting van de antistollingsbehandeling, want huisartsen consulteren bij een verlengde behandeling de internist. De overige richtlijnen geven aan dat periodieke evaluatie dient plaats te vinden. De meeste richtlijnen geven als frequentie (een suggestie voor) jaarlijks. Deze frequentie is niet gestoeld op wetenschappelijk bewijs, maar is pragmatisch gekozen. De meeste richtlijnen geven aan dat het bloedings- en tromboserisico besproken dienen te worden (zie sectie 6.3). ESC-LE (2019) en ESC-DVT (2017) benoemen daarnaast aanvullende aspecten waaronder therapietrouw en bepalen van nier- en leverfunctie. Welke zorgverlener de evaluatie zou moeten uitvoeren, is niet beschreven.

### 7.1.2 Gezamenlijke besluitvorming (Bijlage F2)

De richtlijnen geven geen aanvullende adviezen over gezamenlijke besluitvorming tijdens de (jaarlijkse) evaluatiemomenten. Zie sectie 6.4 voor de gezamenlijke besluitvorming voor anticoagulantia en de behandelduur.

***Expert toevoeging jaarlijkse evaluatie:***

Er is een lacune in de richtlijnen wie verantwoordelijk is voor de jaarlijkse evaluatie en controle op voortzetting van de antistollingsbehandeling. In de Nederlandse praktijk wordt de patiënt terugverwezen naar de eerstelijn. De NHG-Standaard geeft echter geen duidelijke handvatten voor periodieke evaluatie van de wenselijkheid van de voortgezette behandeling. Ook heeft de huisarts mogelijk behoefte aan meer instructie/voorlichting voor het behandelen met de relatief nieuwe DOAC's.

## 7.2 Verlagen van de dosering (Bijlage F3)

### 7.2.1 Apixaban

ESC-LE (2019), ESC-DVT (2017), ACCP (2016) en NIV (2016) benoemen dat de dosering apixaban bij verlengde behandeling (na 6 maanden) verlaagd kan worden van 2 maal daags 5 mg naar 2 maal daags 2,5 mg. ESC-LE (2019) specificeert dat dit enkel voor patiënten zonder kanker geldt. Alle richtlijnen baseren dit op een gerandomiseerde dubbelblinde studie naar apixaban waarin de 2 verschillende doseringen bij een verlengde behandeling vergeleken werden (Agnelli et al. 2013 [42]).

### 7.2.2 Rivaroxaban

De ESC-LE (2019) geeft daarnaast aan dat zorgverleners ook kunnen overwegen de dosering rivaroxaban te verlagen bij verlengde behandeling (na 6 maanden) van 2 maal daags 20 mg naar 2 maal daags 10 mg bij patiënten zonder kanker. De richtlijn baseert deze aanbeveling op een gerandomiseerde dubbelblinde studie naar rivaroxaban waarin onder andere de 2 verschillende doseringen bij een verlengde behandeling vergeleken werden (Weitz et al. 2017 [43]). ESC-DVT (2017), ACCP (2016) en NIV (2016) zijn verschenen voordat deze studie werd gepubliceerd.

### 7.2.3 Zwangerschap

ESC-DVT (2017) geeft aan dat het nog onduidelijk is of een initiële volledige dosis LMWH voor secundaire preventie van VTE verlaagd kan worden tijdens de zwangerschap. Een verlaagde LMWH-dosering kan overwogen worden bij een hoog bloedingsrisico, osteoporose of een laag risico op recidief-DVT. De richtlijn geeft geen doseringsadvies. Ook is er nog onvoldoende bewijs om één- of tweemaal daags LMWH aan te bevelen, maar tweemaal daags is perinataal mogelijk meer geschikt om hoge anti-Xa-spiegels te vermijden tijdens de bevalling. NIV (2016) geeft aan dat er geen uitspraak gedaan kan worden over de optimale dosering LMWH, vanwege onvoldoende bewijs.

# 8 Aanbevelingen begeleiding (rest)klachten

## 8.1 Diagnostiek naar fysieke (rest)klachten (Bijlage G1)

ACCP (2016), NIV (2016) en NICE (2015) doen geen aanbevelingen omtrent de diagnostiek naar fysieke (rest)klachten.

### 8.1.1 Na DVT

Met betrekking tot de diagnostiek naar fysieke restklachten na DVT benoemt de ESC-DVT (2017) de Villaltascore als hulpmiddel bij de diagnostiek van PTS zonder hierover specifieke aanbevelingen te doen. NHG (2017) merkt op dat PTS een vorm van veneuze insufficiëntie is. Deze diagnose zal de huisarts meestal zelf kunnen stellen op klinische gronden. Het gebruik van een scoringssysteem heeft volgens NHG (2017) geen toegevoegde waarde.

### 8.1.2 Na longembolie

Alleen ESC-LE (2019) doet een voorstel voor de diagnostiek bij fysieke restklachten na een longembolie om chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) aan te tonen, dan wel uit te sluiten. Dit voorstel is echter niet gevalideerd in wetenschappelijke studies.

***Expert toevoeging diagnostiek naar (rest)klachten bij longembolie:***

Er lopen momenteel studies naar algoritmes voor de follow-up van longembolie patiënten, waarvan de resultaten volgend jaar gepubliceerd zullen worden. De in ESC-LE (2019) voorgestelde follow-up-strategie is niet zondermeer toepasbaar in de Nederlandse situatie. De strategie adviseert transthoracaal echocardiogram (TTE) bij alle patiënten met kortademigheid en/of lichamelijke beperkingen 3 tot 6 maanden na de longembolie en bij patiënten zonder klachten, maar met risicofactoren voor CTEPH. Dit betekent een forse toename van het aantal aanvragen voor TTE met een beperkte diagnostische opbrengst.

## 8.2 Behandeling, begeleiding en verwijzing bij fysieke (rest)klachten (Bijlage G2)

### 8.2.1 Na DVT

ACCP (2016), NIV (2016) en NICE (2015) doen geen uitspraken over verwijzing voor of behandeling van (rest)klachten na DVT. NHG (2017) geeft aan dat er geen of onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van steunkousen, rutoside of uitwendige compressieapparaten bij de behandeling van PTS. ESC-DVT (2017) geeft een consensusstatement dat endovasculaire rekanalisatie met plaatsen van een stent overwogen kan worden bij patiënten met een matige tot ernstige chronische veneuze occlusie (CEAP 4 – 6[1]). Er zijn geen gerandomiseerde studies beschikbaar. Het consensusstatement is gebaseerd op case-series en prospectieve cohortonderzoeken.

[1] C4 Spataderen met trofische huidlaesies, C4a Pigmentatie, purpura, eczeem, C4b Lipodermatosclerosis, atrophie blanche, C5 Genezen veneus ulcus, C6 Actief veneus ulcus

### 8.2.2 Na longembolie

De richtlijnen NHG (2017), NIV (2016) en NICE (2015) doen geen uitspraken over verwijzing voor of de behandeling van restklachten na een longembolie. ESC-LE (2019) en ACCP (2016) komen redelijk overeen wat betreft beleid. ESC-LE (2019) beveelt aan om patiënten die 3 tot 6 maanden na een longembolie een afwijkende ventilatie-perfusiescan hebben, te verwijzen naar een expertisecentrum voor pulmonaire hypertensie (PH)/CTEPH. De richtlijn noemt een aantal behandelingen, maar doet geen gegradeerde aanbevelingen. De eerste keus behandeling bij een operabele vorm van CTEPH is volgens de ESC-LE (2019) een chirurgische ingreep: pulmonale endarteriëctomie (PEA). Bij een inoperabele vorm van CTEPH noemt de richtlijn ballonangioplastiek. Ten slotte noemt de richtlijn behandeling met anticoagulantia, medicatie voor pulmonale hypertensie, diuretica en zo nodig zuurstof. De ACCP-richtlijn (2016) beveelt beoordeling door een gespecialiseerd team aan voor patiënten met CTEPH. Bij patiënten die door het gespecialiseerde team geselecteerd zijn, heeft PEA de voorkeur boven het niet verrichten van deze ingreep. Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor PEA kunnen andere mechanische of farmacologische interventies in aanmerking komen die gericht zijn op het verlagen van de druk in de longslagader. Er wordt niet nader benoemd om welke interventies het gaat. Of de ACCP (2016) ook ballonangioplastiek als alternatief voor PEA beschouwt, is daarom niet duidelijk.

## 8.3 Behandeling, begeleiding en verwijzing bij psychosociale klachten

De richtlijnen geven geen aanbevelingen omtrent de behandeling van, of begeleiding of verwijzing bij psychische klachten, waaronder angst.

***Expert toevoeging nazorg/begeleiding na VTE:***

De experts geven aan dat er in de richtlijnen en in de praktijk onvoldoende aandacht is voor de nazorg en begeleiding na een VTE. Hierbij kan ook gedacht worden aan functionele aspecten, zoals werk en sport. Dit behoeft meer aandacht.

## 8.4 Patiëntinformatie (Bijlage G3)

De Nederlandse richtlijnen (NHG, 2017; NIV, 2016) verwijzen voor patiëntinformatie naar de website www.thuisarts.nl. Deze website bevat onafhankelijke en wetenschappelijk verantwoorde informatie en is ontwikkeld door NHG in samenwerking met de Federatie Medisch Specialisten (FMS) en Patiëntenfederatie Nederland. NIV (2016) verwijst daarnaast naar de website van de Trombosestichting en heeft in de inleiding een alinea voor patiënten opgenomen met daarin uitleg over trombose en uitleg over de richtlijn.

Naast NHG en NIV geeft alleen NICE nog handvatten voor het geven van patiëntinformatie. De overige internationale richtlijnen (ESC-LE, 2019; ESC-DVT, 2017; ACCP, 2016) geven hierover geen aanbevelingen. Dit is te verklaren doordat patiëntinformatie afhankelijk is van de nationale initiatieven en mogelijkheden.

## 8.5 Uitgangsecho na DVT (Bijlage G4)

Door de beenaderen opnieuw in beeld te brengen na behandeling van DVT kan de aanwezigheid van een eventueel reststolsel worden vastgelegd. Wanneer iemand later weer klachten krijgt van

hetzelfde been kan een nieuwe echografie worden vergeleken met deze zogenaamde uitgangsecho. Uitsluitend ESC-DVT (2017) doet een uitspraak (geen aanbeveling) over het verrichten van een uitgangsecho. De richtlijn haalt een post-hoc analyse aan (Hamadah et al. 2011 [44]). De onderzoekers concluderen dat beeldvorming ten tijde van het staken van de antistollingsbehandeling behulpzaam kan zijn bij de diagnostiek van patiënten met een verdenking op een recidief DVT. ESC-DVT (2017) benoemt dat een uitgangsecho zinvol kan zijn, zelfs in het geval van een vastgestelde longembolie, bij verdenking op recidief DVT of voor verdere stratificatie van bepaalde patiënten. De ESC-DVT (2017) is een consensusdocument en heeft een aantal methodologische beperkingen. De aanbevelingen zijn niet gegradeerd en het niveau van bewijs is niet bepaald (zie hst 3).

***Expert toevoeging uitgangsecho na DVT:***

Bij een groot deel van de patiënten blijven reststolsels achter die met echo niet of moeilijk te onderscheiden zijn van nieuwe stolsels. Met magnetische resonantie directe trombus imaging (MRDTI) is dit onderscheid sinds kort wel mogelijk. Deze scan is echter nog niet algemeen beschikbaar. De kosteneffectiviteit van het maken van uitgangsecho's is nooit onderzocht. Echter, zonder uitgangsecho is het vaak onmogelijk een uitspraak te doen over de aanwezigheid van een recidief DVT. Derhalve is het wel aan te bevelen een uitgangsechografie te verrichten bij patiënten met een hoog risico op recidief DVT die stoppen met de antistollingsbehandeling, vooral als de MRDTI techniek lokaal niet beschikbaar is.

# 9 Aanbevelingen opname bij acute longembolie

NHG (2017) adviseert huisartsen om bij ernstige dyspneu en vermoeden van longembolie en/of hemodynamische instabiliteit direct een ambulance met U1 indicatie te bellen. Deze richtlijn vermeldt verder niets over opname in het ziekenhuis. NICE (2015) vermeldt evenmin iets over opname bij acute longembolie.

## 9.1 Beslisregel opname ziekenhuis/thuisbehandeling (Bijlage H2)

Er worden drie verschillende beslisregels gehanteerd voor opname/thuisbehandeling: Hestia [45], Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) [46] en simplified PESI (sPESI) [47]. De PESI- en sPESI-beslisregels zijn ontwikkeld om de mortaliteit binnen 90 dagen te voorspellen. De sPESI-beslisregel is een vereenvoudiging van PESI. De Hestia-beslisregel is ontwikkeld om patiënten te selecteren die veilig thuis behandeld kunnen worden en bevat een opsomming van redenen wanneer patiënten wel opgenomen dienen te worden [45]. Als een of meer van de Hestia-items aanwezig is kan een patiënt dus niet thuis behandeld worden. In bijlage H in Tabel H1 staan de verschillende items voor de beslisregels beschreven.

De ESC-LE (2019) gebruikt de PESI- of sPESI- of Hestia-beslisregel in combinatie met beeldvorming (TTE of CTPA) en biomarkers (troponine) om patiënten in te delen in hoog/middelmatig/laag risico. Uit een recente review en meta-analyse (Barco et al. 2019) bleek dat de voorspellende sensitiviteit door deze combinatie verbeterd werd [48]. Alleen de patiënten met een lage risicoscore mogen volgens ESC-LE (2019) naar huis voor thuisbehandeling mits er geen andere reden voor ziekenhuisopname is, familie en sociale steun aanwezig zijn en medische zorg voldoende beschikbaar is.

ACCP (2016) benoemt het gebruik van de PESI- en sPESI-beslisregel, maar geeft aan dat dit maar een hulpmiddel is. De patiënt hoeft niet een bepaalde score te behalen om in aanmerking te komen voor thuisbehandeling. Wel benoemt de richtlijn een aantal criteria waaraan voldaan moet worden: 1) klinisch stabiel met goede cardiopulmonale reserve; 2) geen contra-indicaties; 3) naar verwachting therapietrouw; en 4) de patiënt voelt zich goed genoeg. De Hestia-beslisregel wordt niet besproken in deze richtlijn.

NIV (2016) hanteert de Hestia-beslisregel. Belangrijke argumentatie die NIV hiervoor geeft is dat met de Hestia-beslisregel veel meer patiënten veilig kunnen worden ontslagen, een praktijk die in verschillende studies veilig is bevonden. Daarnaast is voor (s)PESI nooit nagegaan of op grond van een lage (s)PESI-score patiënten veilig buiten het ziekenhuis behandeld hadden kunnen worden (geen proactieve evaluatie).

***Expert toevoeging beslisregels bij ontslag:***
De Hestia-beslisregel is geschikt voor de Nederlandse situatie, omdat deze beslisregel in Nederland is ontwikkeld en meerdere malen gevalideerd. Dit verklaart het verschil tussen enerzijds de NIV-richtlijn en anderzijds de ESC- en ACCP-richtlijn.

Een van de expert noemt als nadeel bij de studie van Barco et al. (2019) [48] dat met name observationele studies werden bekeken, waarbij behandelbeslissingen niet werden genomen op

basis van de beeldvorming en gemeten biomarkers. Daarnaast werden belangrijke klinische kenmerken zoals zuurstofbehoefte en hartslag niet in ogenschouw genomen.

# 10 Aanknopingspunten voor verbetering zorg

Op basis van de richtlijnanalyse zijn aanknopingspunten voor een verbetering van de zorg in Nederland bij DVT en longembolie geformuleerd voor de beschreven onderwerpen.

*Diagnostiek: leeftijdsafhankelijke afkappunt*
Leeftijdsafhankelijke afkappunten voor D-dimeerbepaling lijken te leiden tot een lager aantal oudere patiënten dat onterecht doorverwezen wordt voor vervolg diagnostiek, zonder extra vals-negatieven. NHG (2017) erkent de meerwaarde, maar adviseert om de afkapwaarde van laboratorium te volgen. CBO (2008) is gedateerd.

*Diagnostiek: YEARS-beslisregel longembolie*
De YEARS-beslisregel is ontwikkeld in Nederland en lijkt er voor te zorgen dat minder patiënten doorverwezen worden voor vervolg diagnostiek. Aanvullend onderzoek is nodig om de YEARS-beslisregel te vergelijken met de andere beslisregels. De YEARS-beslisregel is recent ontwikkeld (2017) en daarom is hier nog niet naar verwezen in NHG (2017) en CBO (2008).

*Compressietherapie: steunkous*
NIV heeft (module-update 2019) de therapieduur voor gebruik steunkousen verkort naar 6 maanden bij lage Villaltascore in vergelijking tot de aanbeveling bij NHG (2017) van minimaal een jaar. NHG (2017) en NIV (2016/2019) blijven gebruik van compressietherapie aanbevelen aan alle patiënten terwijl in de andere richtlijnen dit alleen bij acute of chronische symptomen gebruikt wordt.

*Medicamenteuze behandeling: keuze en behandelduur*
Er is een discrepantie tussen de eerste en tweede lijn wat betreft de eerste keuze anticoagulantia. NHG (2017) stelt DOAC's en VKA's gelijkwaardig, terwijl NIV (2016) de voorkeur geeft aan DOAC's. Daarnaast geven NHG (2017) en NIV (2016) een verschillend advies voor de behandelduur bij een niet-uitgelokte DVT. Verder is meer duidelijkheid nodig over het bepalen van het bloedingsrisico en de eventuele gevolgen voor de behandelduur.

*Jaarlijkse evaluatie*
In de Nederlandse richtlijnen is een lacune welke zorgverlener (eerste- of tweedelijns) verantwoordelijk is voor de evaluatiemomenten gedurende de verlengde behandeling. Ook zijn de aspecten die aan bod dienen te komen tijdens deze evaluatiemomenten onvoldoende beschreven. De LTA-Antistollingszorg is in ontwikkeling en zal hier aanknopingspunten voor geven.

*Gezamenlijke besluitvorming*
Er is in de Nederlandse richtlijnen beknopt aandacht voor gezamenlijke besluitvorming. Meer duidelijkheid over waar en wanneer gezamenlijke besluitvorming essentieel is (inclusief hulpmiddelen voor gezamenlijke besluitvorming) kan de betrokkenheid van de patiënt bevorderen.

*Fysieke en psychische (rest)klachten*
De aandachtspunten voor nazorg en begeleiding bij patiënten met een doorgemaakt VTE zijn onderbelicht in Nederlandse richtlijnen. Meer aandacht daarvoor is wenselijk, waarbij niet alleen fysieke maar ook psychosociale klachten/aspecten van de ziekte meegenomen dienen te worden. Daarnaast is specifiek meer duidelijkheid gewenst over het diagnosticeren dan wel uitsluiten van CTEPH na een longembolie.

*Thuisbehandeling*
De Hestia-beslisregel, welke ontwikkeld en gevalideerd is in Nederland, lijkt het meest geschikt voor de Nederlandse situatie om te bepalen of iemand thuis behandeld kan worden.

# Literatuur


1. Nederlands Huisartsen Genootschap: **NHG-standaard diepe veneuze trombose en longembolie**. In.; 2017.
2. Zorginstituut Nederland: **Screeningsrapport Systematische analyse Bloed- en immuunziekten**. In.; 2019.
3. AGREE Next Steps Consortium: **AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen**. In.; Mei 2009.
4. Oudega R, Hoes AW, Moons KG: **The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients**. *Ann Intern Med* 2005, **143**(2):100-107.
5. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bemmel T, van Es J, Faber LM, Hazelaar GM, Heringhaus C, Hofstee H *et al*: **Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study**. *Lancet* 2017, **390**(10091):289-297.
6. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A: **Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score**. *Ann Intern Med* 2006, **144**(3):165-171.
7. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV: **Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism**. *Arch Intern Med* 2008, **168**(19):2131-2136.
8. 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**(1):92-97.
9. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D *et al*: **Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism**. *Ann Intern Med* 1998, **129**(12):997-1005.
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ: **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**(2):98-107.
11. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, Courtney DM: **Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study**. *Ann Emerg Med* 2002, **39**(2):144-152.
12. Douma RA, le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruip MJ, Bounameaux H, Buller HR, Roy PM: **Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts**. *BMJ* 2010, **340**:c1475.
13. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A *et al*: **Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study**. *JAMA* 2014, **311**(11):1117-1124.
14. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB: **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.
15. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV, Jr., Naidich DP *et al*: **Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III)**. *Ann Intern Med* 2010, **152**(7):434-443, W142-433.

16. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G: **Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study**. *J Thromb Haemost* 2012, **10**(5):743-750.
17. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, Tagalakis V, Houweling AH, Ducruet T, Holcroft C *et al*: **Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial**. *Lancet* 2014, **383**(9920):880-888.
18. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW: **Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis**. *Lancet* 1997, **349**(9054):759-762.
19. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A: **Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial**. *Ann Intern Med* 2004, **141**(4):249-256.
20. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LaandeVries M, Magier D, MacKinnon B, Gent M: **Prevention and treatment of postphlebitic syndrome: results of a 3-part study**. *Arch Intern Med* 2001, **161**(17):2105-2109.
21. Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MH, Kolbach DN: **Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome**. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, **9**:CD004174.
22. Amin EE, Ten Cate-Hoek AJ, Bouman AC, Meijer K, Tick L, Middeldorp S, Mostard G, Ten Wolde M, van den Heiligenberg S, van Wissen S *et al*: **Individually shortened duration versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome: a cost-effectiveness analysis**. *Lancet Haematol* 2018, **5**(11):e512-e519.
23. Ten Cate-Hoek AJ, Amin EE, Bouman AC, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S, Mostard GJM, Ten Wolde M, van den Heiligenberg SM, van Wissen S *et al*: **Individualised versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome (IDEAL DVT): a multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, non-inferiority trial**. *Lancet Haematol* 2018, **5**(1):e25-e33.
24. Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA: **Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial**. *J Vasc Surg* 2008, **47**(5):1015-1021.
25. Mol GC, van de Ree MA, Klok FA, Tegelberg MJ, Sanders FB, Koppen S, de Weerdt O, Koster T, Hovens MM, Kaasjager HA *et al*: **One versus two years of elastic compression stockings for prevention of post-thrombotic syndrome (OCTAVIA study): randomised controlled trial**. *BMJ* 2016, **353**:i2691.
26. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR: **Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials**. *Blood* 2014, **124**(12):1968-1975.
27. 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**(3):320-328.
28. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W: **The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis**. *Blood* 2014, **124**(15):2450-2458.
29. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M: **Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis**. *JAMA* 2014, **312**(11):1122-1135.
30. Bloom BJ, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ: **Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran**. *Am J Cardiol* 2014, **113**(6):1066-1074.
31. Touma L, Filion KB, Atallah R, Eberg M, Eisenberg MJ: **A meta-analysis of randomized controlled trials of the risk of bleeding with apixaban versus vitamin K antagonists**. *Am J Cardiol* 2015, **115**(4):533-541.

32. Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A: **Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials**. *BMJ* 2012, **345**:e7498.
33. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE: **Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis**. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(6):CD010956.
34. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, van Eickels M, Gebel M, Zell E, Turpie AG: **Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study**. *Lancet Haematol* 2016, **3**(1):e12-21.
35. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF *et al*: **Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism**. *N Engl J Med* 2018, **378**(7):615-624.
36. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C *et al*: **Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)**. *J Clin Oncol* 2018, **36**(20):2017-2023.
37. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C: **Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study**. *Lancet* 2003, **362**(9383):523-526.
38. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G: **Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review**. *Arch Intern Med* 2010, **170**(19):1710-1716.
39. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, Subcommittees on Control of A, Predictive, Diagnostic Variables in Thrombotic D: **Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH**. *J Thromb Haemost* 2016, **14**(7):1480-1483.
40. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, Palareti G, Poli D, Tait RC, Iorio A: **Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis**. *J Thromb Haemost* 2010, **8**(11):2436-2442.
41. Murin S, Romano PS, White RH: **Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism**. *Thromb Haemost* 2002, **88**(3):407-414.
42. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI, Investigators A-E: **Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism**. *N Engl J Med* 2013, **368**(8):699-708.
43. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H *et al*: **Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism**. *N Engl J Med* 2017, **376**(13):1211-1222.
44. Hamadah A, Alwasaidi T, G LEG, Carrier M, Wells PS, Scarvelis D, Gonsalves C, Forgie M, Kovacs MJ, Rodger MA: **Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: a randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence**. *J Thromb Haemost* 2011, **9**(12):2406-2410.
45. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM *et al*: **Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study**. *J Thromb Haemost* 2011, **9**(8):1500-1507.
46. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ: **Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism**. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **172**(8):1041-1046.
47. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD *et al*: **Simplification of the pulmonary embolism severity index for**

**prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism**. *Arch Intern Med* 2010, **170**(15):1383-1389.

48. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G: **Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis**. *Eur Heart J* 2019, **40**(11):902-910.

# Bijlage A Methodiek richtlijnontwikkeling

## Tabel A1. Toegepaste methoden in de richtlijnen

| | | ESC -LE, 2019 | NHG, 2017 | NIV, 2016 | ACCP, 2016 | NICE, 2015 | CBO, 2008 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zoekactie | Databases | onbekend | onbekend | **Databases**:<br>EMBASE, MEDLINE, Cochrane library.<br><br>**Aanvullend**:<br>• referentielijsten van gebruikte literatuur | **Databases**:<br>MEDLINE via PUBMED, Cochrane Library.<br><br>**Aanvullend**:<br>• referentielijsten van gepubliceerde artikelen<br>• persoonlijke overzichten van de werkgroep<br><br>De literatuur doorlopend gecheckt door de werkgroepleden. | **Databases**:<br>CDSR; CENTRAL; CINAHL; DARE; EMBASE; HTA database; MEDLINE; MEDLINE In-Process; NHS EED; PsycINFO; | **Databases**:<br>MEDLINE, EMBASE en CINAHL.<br><br>**Aanvullend**:<br>• referentielijsten van opgevraagde literatuur<br>• gebruikte literatuur in andere richtlijnen beoordeeld |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Zoekstrategie | onbekend | https://www.nhg.org/file/19591/download?token=23Drd9LR | **Zoekstrategie**<br>Voor de afzonderlijke uitgangsvragen is aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies. Per uitgangsvraag zijn verschillende zoektermen gebruikt. | onbekend | **Zoekstrategie**<br>(MEDLINE, aangepast voor andere databases)<br>1: Exp Thromboembolism/ or Thrombophlebitis/ or Venous Thrombosis/ or Postthrombotic Syndrome/<br>2: (((venous or vein) adj (thrombosis or thrombus or thromboembolism or embol$)) or (dvt or vte) or thrombophlebitis or thrombophilia or ((post-thrombotic or postthrombotic) adj3 (syndrome or hypertension))).ti,ab.<br>3: or/1-2<br>4: Pulmonary Embolism/<br>5: ((pulmonary or lung) adj6 (embol$ or post-thrombotic or postthrombotic)).ti,ab.<br>6: or/4-5<br>7: 3 or 6 | **Zoekstrategie**<br>Gebruik gemaakt van de (geactualiseerde) zoekstrategie van de ACCP-richtlijn (2004) Betreft de onderdelen behandeling, preventie veneus en preventie arterieel.<br>Bij zoekacties naar de patiëntenpopulatie in MEDLINE is gezocht via vrije tekstwoorden ((deep near1 venous near1 thrombosis) or dvt) of via het gecontroleerde trefwoorden "Venous-Thrombosis"/ all subheadings of "Thrombophlebitis"/ all.<br>Bij zoekacties in Embase behalve via ((deep near1 venous near1 thrombosis) or DVT ) ook via de specifieke Entree term "deep-vein-thrombosis"/ all subheadings en ook via de term "Thrombophlebitis"/ all. Daarna zijn voor deze vragen de specifieke zoektermen toegevoegd. Zo is bijvoorbeeld bij therapie gekeken naar leefregels, stockings, mogelijkheden van coumarines, INR = "International-Normalized-Ratio", en zelfmanagement. Voor andere onderdelen die volgens de werkgroep niet (voldoende) in de ACCP aan bod kwamen, zijn ook originele searches verricht. Overzichten hiervan zijn beschikbaar op het CBO*. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Zoekperiode | onbekend | **Zoekperiode**<br>tot mei 2014 | **Zoekperiode**<br>voor nieuwe teksten: tot oktober 2014<br><br>De richtlijn is opgebouwd uit nieuwe teksten en niet-herziene delen uit de CBO-richtlijn uit 2008 en uit de ACCP-richtlijn uit 2004. | **Zoekperiode**<br>tot juli 2014<br><br>Bij updates startte de search in januari 2005; bij nieuwe onderwerpen in 1946. | **Zoekperiode**<br>1 augustus 2011 (einde van vorige versie NICE richtlijn) tot 11 november 2013 | **Zoekperiode**<br>september 2002 tot en met april 2005<br><br>Voor de vragen betreffende diagnostiek die niet met de ACCP-richtlijn (2004) beantwoord konden worden is een aanvullende zoekactie voor de periode van januari 1999 tot en met april 2005. |
| | Zoekrestrictie | **Inclusie type publicatie**<br>• peer-reviewed publicaties.<br><br>**Exclusie type publicatie**<br>• Abstracts<br>• Subanalyses<br>• Niet gepubliceerde klinische trials | **Exclusie type publicatie**<br>• Commentaren<br>• Editorials<br>• Ingezonden brieven | **Inclusie type publicatie**<br>• Systematische studies<br>• Randomised controlled trials. | **Inclusie type publicatie**<br>• Systematische reviews<br>• Originele studies.<br><br>**Exclusie Taal**<br>• Niet Engelstalige publicaties | **Exclusie type publicatie**<br>• Laboratorium studies<br>• Abstracts<br>• Posters<br>• Commentaren<br>• Brieven/editorials<br>• Niet gepubliceerde studies.<br><br>**Exclusie Taal**<br>• Niet Engelstalige publicaties | **Inclusie type publicatie**<br>• Systematische reviews<br>• Randomised controlled trials. |
| Beoordeling studiekwaliteit | | ESC Methodiek | GRADE-systematiek | GRADE-systematiek | GRADE-systematiek. | GRADE-systematiek voor gerandomiseerde studies en observationele studies;<br><br>NICE kwaliteitschecklist voor kwalitatieve studies | Hoofdstuk diagnostiek is volledig opgebouwd volgens EBRO-methode. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Niveau van bewijs | | • Niveau A: meerdere RCT's of meta analyses;<br>• Niveau B: 1 RCT of grote niet-RCT studie;<br>• Niveau C: Consensus experts en/of kleine studies, retrospectieve studies, registraties | GRADE: hoog, matig, laag, zeer laag | GRADE: hoog, matig, laag, zeer laag | GRADE: hoog, matig, laag, zeer laag | GRADE: hoog, matig, laag, zeer laag | EBRO: Indeling van de literatuur naar mate van bewijskracht en niveaus van bewijs. A1, A2, B, C, D.<br><br>Dit wordt in de volgende 4 niveaus ingedeeld:<br>• Niveau 1: 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2<br>• Niveau 2: tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B<br>• Niveau 3: 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C<br>Niveau 4: mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden. |
| Van bewijs tot aanbeveling | | Voor- nadelen zijn meegenomen bij aanbeveling | Volgende 6 factoren komen aan de orde:<br>• algehele kwaliteit<br>• voor- en nadelen van interventie<br>• waarden en voorkeuren<br>• beschikbare middelen (kosten)<br>• aanvaardbaarheid<br>• haalbaarheid | Naast het wetenschappelijke bewijs worden ook volgende zaken meegewogen:<br>• criteria die van invloed zijn op de aanbeveling<br>• de expertise van de werkgroepleden<br>• de waarden en voorkeuren van de patiënt<br>• kosten<br>• beschikbaarheid van voorzieningen<br>• organisatorische zaken | De werkgroep maakte een afweging tussen:<br>• gewenste en ongewenste effecten<br>• de kwaliteit van het bewijs<br>• gevolgen voor in te zetten middelen (resource implications)<br>• de gemiddelde waarden en voorkeuren van patiënten voor de verschillende opties en uitkomsten. | Aanbeveling gedaan op basis van het beschikbare bewijs, waarbij is meegewogen:<br>• de voordelen en nadelen<br>• de kwaliteit<br>• de kosten<br><br>Als de literatuur van slechte kwaliteit, tegenstrijdig of afwezig was dan zijn de aanbevelingen gebaseerd op consensus. | *Niet specifiek benoemd* |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sterkte van aanbeveling | | • orde I: *aanbevolen.* bewijs en/of algemene overeenstemming dat een bepaalde behandeling of procedure voordelen heeft, nuttig en effectief is.<br>• orde IIA: *moet overwogen worden.* Tegenstrijdig bewijs en/of uiteenlopende meningen over nuttigheid / effectiviteit van een bepaalde behandeling of procedure: maar bewijs/mening is in het voordeel van nuttig/effectief.<br>• orde IIB*: kan overwogen worden.* Tegenstrijdig bewijs en/of uiteenlopende meningen over nuttigheid / effectiviteit van een bepaalde behandeling of procedure: maar nuttigheid/effectiviteit is minder duidelijk aangetoond door bewijs/mening.<br>orde III: *niet aanbevolen.* Bewijs of algemene overeenstemming dat een bepaalde behandeling of procedure niet nuttig/effectief is en in sommige gevallen mogelijk schadelijk. | Afhankelijk van 'bewijs tot aanbeveling' wordt aanbeveling sterk of zwak geformuleerd | Afhankelijk van 'bewijs tot aanbeveling' wordt aanbeveling sterk of zwak geformuleerd | Afhankelijk van 'bewijs tot aanbeveling' wordt aanbeveling sterk of zwak geformuleerd | *Niet specifiek benoemd* | *Niet specifiek benoemd* |

Notitie: ** het is onduidelijk of deze teksten nog verkrijgbaar zijn bij het CBO*

# Bijlage B AGREE II per beoordelaar per item

## Tabel B1. AGREE II van ESC-LE (2019)

| | Item | Beoordelaar 1 | Beoordelaar 2 | Beoordelaar 3 |
|---|---|---|---|---|
| Onderwerp en doel | 1 | 6 | 6 | 6 |
| | 2 | 4 | 1 | 1 |
| | 3 | 5 | 7 | 7 |
| Betrokkenheid van belanghebbenden | 4 | 7 | 5 | 5 |
| | 5 | 1 | 2 | 1 |
| | 6 | 4 | 6 | 5 |
| Methodologie | 7 | 1 | 2 | 1 |
| | 8 | 1 | 1 | 1 |
| | 9 | 1 | 3 | 4 |
| | 10 | 1 | 2 | 7 |
| | 11 | 2 | 5 | 7 |
| | 12 | 2 | 4 | 7 |
| | 13 | 4 | 5 | 3 |
| | 14 | 3 | 3 | 2 |
| Helderheid en presentatie | 15 | 5 | 6 | 7 |
| | 16 | 5 | 7 | 7 |
| | 17 | 7 | 7 | 7 |
| Toepassing | 18 | 1 | 1 | 2 |
| | 19 | 7 | 6 | 6 |
| | 20 | 2 | 4 | 2 |
| Onafhankelijkheid van de opstellers | 21 | 1 | 3 | 2 |
| | 22 | 1 | 6 | 6 |
| | 23 | 1 | 3 | 5 |

## Tabel B2. AGREE II van ESC-DVT (2017)

| | Item | Beoordelaar 1 | Beoordelaar 2 | Beoordelaar 3 |
|---|---|---|---|---|
| Onderwerp en doel | 1 | 1 | 2 | 4 |
| | 2 | 4 | 1 | 1 |
| | 3 | 3 | 3 | 4 |
| Betrokkenheid van belanghebbenden | 4 | 2 | 5 | 5 |
| | 5 | 1 | 2 | 1 |
| | 6 | 2 | 2 | 1 |
| Methodologie | 7 | 1 | 1 | 1 |
| | 8 | 1 | 1 | 1 |
| | 9 | 1 | 2 | 1 |
| | 10 | 1 | 3 | 1 |
| | 11 | 1 | 4 | 2 |
| | 12 | 1 | 2 | 2 |
| | 13 | 1 | 1 | 1 |
| | 14 | 1 | 1 | 1 |
| Helderheid en presentatie | 15 | 4 | 5 | 5 |
| | 16 | 2 | 7 | 7 |
| | 17 | 2 | 5 | 6 |
| Toepassing | 18 | 1 | 1 | 1 |
| | 19 | 1 | 2 | 2 |
| | 20 | 1 | 1 | 1 |
| Onafhankelijkheid van de opstellers | 21 | 1 | 2 | 1 |
| | 22 | 1 | 4 | 1 |
| | 23 | 1 | 3 | 3 |

## Tabel B3. AGREE II van NHG (2017)

| | Item | Beoordelaar 1 | Beoordelaar 2 | Beoordelaar 3 |
|---|---|---|---|---|
| Onderwerp en doel | 1 | 2 | 7 | 7 |
| | 2 | 6 | 2 | 6 |
| | 3 | 6 | 7 | 7 |
| Betrokkenheid van belanghebbenden | 4 | 7 | 6 | 7 |
| | 5 | 1 | 3 | 1 |
| | 6 | 4 | 6 | 6 |
| Methodologie | 7 | 5 | 3 | 5 |
| | 8 | 3 | 3 | 3 |
| | 9 | 3 | 4 | 4 |
| | 10 | 2 | 1 | 1 |
| | 11 | 3 | 6 | 7 |
| | 12 | 4 | 4 | 7 |
| | 13 | 5 | 4 | 4 |
| | 14 | 1 | 1 | 2 |
| Helderheid en presentatie | 15 | 7 | 6 | 7 |
| | 16 | 7 | 7 | 7 |
| | 17 | 7 | 7 | 7 |
| Toepassing | 18 | 1 | 1 | 1 |
| | 19 | 6 | 5 | 4 |
| | 20 | 3 | 5 | 4 |
| Onafhankelijkheid van de opstellers | 21 | 1 | 2 | 1 |
| | 22 | 2 | 4 | 1 |
| | 23 | 5 | 5 | 6 |

## Tabel B4. AGREE II van NIV (2016)

| | Item | Beoordelaar 1 | Beoordelaar 2 | Beoordelaar 3 |
|---|---|---|---|---|
| Onderwerp en doel | 1 | 7 | 6 | 5 |
| | 2 | 7 | 7 | 7 |
| | 3 | 5 | 7 | 6 |
| Betrokkenheid van belanghebbenden | 4 | 6 | 6 | 5 |
| | 5 | 2 | 7 | 7 |
| | 6 | 7 | 6 | 5 |
| Methodologie | 7 | 7 | 6 | 6 |
| | 8 | 6 | 6 | 6 |
| | 9 | 7 | 5 | 7 |
| | 10 | 4 | 3 | 7 |
| | 11 | 7 | 6 | 7 |
| | 12 | 7 | 6 | 7 |
| | 13 | 6 | 6 | 5 |
| | 14 | 7 | 5 | 7 |
| Helderheid en presentatie | 15 | 4 | 6 | 7 |
| | 16 | 6 | 5 | 7 |
| | 17 | 7 | 7 | 6 |
| Toepassing | 18 | 4 | 4 | 5 |
| | 19 | 2 | 5 | 3 |
| | 20 | 2 | 5 | 3 |
| Onafhankelijkheid van de opstellers | 21 | 7 | 7 | 7 |
| | 22 | 6 | 6 | 6 |
| | 23 | 6 | 7 | 5 |

## Tabel B5. AGREE II van ACCP (2016)

| | Item | Beoordelaar 1 | Beoordelaar 2 | Beoordelaar 3 |
|---|---|---|---|---|
| Onderwerp en doel | 1 | 4 | 5 | 4 |
| | 2 | 7 | 7 | 7 |
| | 3 | 6 | 5 | 5 |
| Betrokkenheid van belanghebbenden | 4 | 6 | 6 | 6 |
| | 5 | 1 | 5 | 1 |
| | 6 | 6 | 5 | 4 |
| Methodologie | 7 | 6 | 6 | 4 |
| | 8 | 7 | 7 | 7 |
| | 9 | 7 | 7 | 7 |
| | 10 | 7 | 7 | 7 |
| | 11 | 7 | 7 | 7 |
| | 12 | 7 | 7 | 7 |
| | 13 | 5 | 4 | 3 |
| | 14 | 6 | 5 | 2 |
| Helderheid en presentatie | 15 | 7 | 6 | 7 |
| | 16 | 7 | 6 | 7 |
| | 17 | 7 | 7 | 7 |
| Toepassing | 18 | 1 | 1 | 2 |
| | 19 | 2 | 3 | 2 |
| | 20 | 2 | 5 | 4 |
| Onafhankelijkheid van de opstellers | 21 | 1 | 2 | 1 |
| | 22 | 6 | 6 | 6 |
| | 23 | 7 | 7 | 7 |

## Tabel B6. AGREE II van NICE (2015)

| | Item | Beoordelaar 1 | Beoordelaar 2 | Beoordelaar 3 |
|---|---|---|---|---|
| Onderwerp en doel | 1 | 7 | 7 | 7 |
| | 2 | 7 | 7 | 7 |
| | 3 | 7 | 7 | 7 |
| Betrokkenheid van belanghebbenden | 4 | 6 | 6 | 6 |
| | 5 | 7 | 6 | 7 |
| | 6 | 5 | 7 | 7 |
| Methodologie | 7 | 7 | 7 | 7 |
| | 8 | 7 | 7 | 7 |
| | 9 | 7 | 7 | 7 |
| | 10 | 7 | 5 | 7 |
| | 11 | 7 | 7 | 7 |
| | 12 | 7 | 7 | 7 |
| | 13 | 5 | 6 | 7 |
| | 14 | 6 | 6 | 7 |
| Helderheid en presentatie | 15 | 6 | 6 | 7 |
| | 16 | 7 | 5 | 7 |
| | 17 | 7 | 7 | 7 |
| Toepassing | 18 | 4 | 1 | 5 |
| | 19 | 6 | 6 | 7 |
| | 20 | 7 | 7 | 7 |
| Onafhankelijkheid van de opstellers | 21 | 4 | 6 | 6 |
| | 22 | 6 | 6 | 6 |
| | 23 | 7 | 7 | 7 |

## Tabel B7. AGREE II van CBO (2008)

| | Item | Beoordelaar 1 | Beoordelaar 2 | Beoordelaar 3 |
|---|---|---|---|---|
| Onderwerp en doel | 1 | 7 | 6 | 7 |
| | 2 | 2 | 1 | 2 |
| | 3 | 3 | 6 | 7 |
| Betrokkenheid van belanghebbenden | 4 | 7 | 6 | 5 |
| | 5 | 1 | 1 | 1 |
| | 6 | 7 | 7 | 7 |
| Methodologie | 7 | 3 | 5 | 6 |
| | 8 | 1 | 2 | 2 |
| | 9 | 2 | 2 | 2 |
| | 10 | 4 | 2 | 6 |
| | 11 | 2 | 4 | 4 |
| | 12 | 4 | 4 | 4 |
| | 13 | 3 | 6 | 6 |
| | 14 | 3 | 6 | 6 |
| Helderheid en presentatie | 15 | 4 | 4 | 5 |
| | 16 | 6 | 6 | 7 |
| | 17 | 4 | 7 | 6 |
| Toepassing | 18 | 2 | 4 | 6 |
| | 19 | 1 | 2 | 2 |
| | 20 | 1 | 4 | 3 |
| Onafhankelijkheid van de opstellers | 21 | 1 | 2 | 2 |
| | 22 | 6 | 6 | 6 |
| | 23 | 2 | 4 | 3 |

# Bijlage C Aanbevelingen diagnostiek

## Tabel C1. Klinische beslisregel DVT

***Uitgangsvraag: Bevelen de richtlijnen het gebruik van een klinische beslisregel aan? Zo ja, welke?***

| ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 | NICE, 2015 | CBO, 2008 |
|---|---|---|---|
| **De 2-level Wells-score.**<br><br>- Active cancer (treatment ongoing or within previous 6 months or palliative) +1<br>- Paralysis, paresis or recent plaster immobilization of the lower extremities +1<br>- Recently bedridden for 3 days or more, or major surgery within the previous 12 weeks requiring general or regional anesthesia +1<br>- Localized tenderness along the distribution of the deep venous system +1<br>- Entire leg swelling +1<br>- Calf swelling at least 3 cm larger than that on the asymptomatic leg (measured 10 cm below the tibial tuberosity) +1<br>- Pitting oedema confined to the symptomatic leg +1<br>- Collateral superficial veins (non varicose) +1<br>- Previously documented DVT +1<br>- Alternative diagnosis at least as likely as DVT -2<br><br>Two-level Wells-score:<br>Onwaarschijnlijk ≤ 1<br>Waarschijnlijk ≥ 2 | **Eerstelijns-beslisregel DVT.**<br><br>Risicoscore niet verhoogd indien ≤ 3.<br>1. Mannelijk geslacht (1)<br>2. Gebruik systemische oestrogenen of prikpil (1)<br>3. Aanwezigheid maligniteit (1)<br>4. Operatie ondergaan in de laatste maand (1)<br>5. Afwezigheid van trauma dat zwelling in kuit verklaart (1)<br>6. Uitgezette venen van het been (1)<br>7. Verschil maximale kuitomvang ≥ 3 cm (2)<br><br>Score ≤ 3: niet verhoogd<br>Score ≥ 4: verhoogd | **De 2-level Wells-score.**<br><br>- Active cancer (treatment ongoing or within previous 6 months or palliative) +1<br>- Paralysis, paresis or recent plaster immobilization of the lower extremities +1<br>- Recently bedridden for 3 days or more, or major surgery within the previous 12 weeks requiring general or regional anesthesia +1<br>- Localized tenderness along the distribution of the deep venous system +1<br>- Entire leg swelling +1<br>- Calf swelling at least 3 cm larger than that on the asymptomatic leg (measured 10 cm below the tibial tuberosity) +1<br>- Pitting oedema confined to the symptomatic leg +1<br>- Collateral superficial veins (non-varicose) +1<br>- Previously documented DVT +1<br>- Alternative diagnosis at least as likely as DVT -2<br><br>Two-level Wells-score:<br>Onwaarschijnlijk ≤ 1<br>Waarschijnlijk ≥ 2 | **Klinische beslisregel volgens Wells.**<br><br>- Maligniteit aanwezig: +1<br>- Immobilisatie been (parese, paralyse, gipsspalk): +1<br>- Bedrust >3 dagen, grote operatie <4 weken: +1<br>- Zwelling gehele been: +1<br>- Verschil in kuitomvang > 3 cm: +1<br>- Pitting oedeem van het symptomatische been: +1<br>- Uitgezette oppervlakkige venen: +1<br>- Pijn in beloop van diepe venen: +1<br>- Alternatieve diagnose: -2<br><br>Stratificatie van patiënten<br>Hoog risico ≥3<br>Intermediair risico 1-2<br>Laag risico ≤0<br><br>Onwaarschijnlijk < 2<br>Waarschijnlijk ≥ 2 |

## Tabel C2. D-dimeer bepaling DVT

***Uitgangsvraag: Bevelen de richtlijnen het gebruik van een laboratoriumtest [D-dimeer] aan? Zo ja, welk type (kwantitatief of kwalitatief)? Wat zeggen de richtlijnen over de uiterlijke termijn waarop de uitslag van de (laboratorium-) D-dimeer-test moet worden teruggekoppeld aan de aanvragend arts?***

| | ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 | NICE, 2015 | CBO, 2008 |
|---|---|---|---|---|
| Welk type testen worden aanbevolen? | Kwantitatieve ELISA en ELISA-derived assay worden specifiek genoemd vanwege hoge sensitiviteit (> 95%) en is de aanbevolen bepaling. Kwantitatief latex en volbloed agglutinatiebepalingen hebben een lagere sensitiviteit (85-90%). | Er worden geen specifieke testen aangegeven, alleen dat de in Nederland meest gebruikte tests (Vidas en Tinaquant) een hoge sensitiviteit hebben (> 96%).<br><br>In plaats van een D-dimeerbepaling in een laboratorium kan de huisarts een POCT D-dimeerbepaling gebruiken die voldoende betrouwbaar is voor gebruik in de huisartsenpraktijk.<br><br>Een D-dimeerbepaling wordt *altijd* gebruikt in combinatie met een klinische beslisregel voor DVT of longembolie. | De richtlijn heeft gekeken naar ELISA, latex assays en volboed agglutinatiebepaling en acht allen geschikt om DVT uit te sluiten in combinatie met een andere test (hoge sensitiviteit), maar ongeschikt om op zichzelf DVT aan te tonen (lage specificiteit). | De sensitiviteit is groot (> 90%) en specificiteit < 50%. Er is grote variatie tussen verschillende bepalingen. De (snelle) ELISA en de latexagglutinatie (LIA) bepalingen hebben een hogere sensitiviteit dan de volbloed agglutinatiebepalingen. Deze test dient uitsluitend in combinatie met de Wells-score of andere diagnostiek gebruikt te worden om DVT uit te sluiten. |
| Wanneer bepaling D-dimeer: | **Indien Wells-score ≤ 1**: D-dimeer bepaling.<br>• D-dimeer negatief = DVT uitgesloten<br>• D-dimeer positief = aanvullende beeldvormende diagnostiek. | **Indien score klinische beslisregel ≤ 3**: D-dimeer bepaling.<br>• D-dimeer negatief of normaal: DVT uitgesloten<br>• D-dimeer positief of verhoogd: Aanvullende beeldvormende diagnostiek | **Indien Wells-score ≤ 1**: D-dimeer bepaling.<br>• D-dimeer negatief = DVT uitgesloten<br>• D-dimeer positief = aanvullende beeldvormende diagnostiek.<br><br>**Wells-score ≥ 2 en echografie binnen 4 uur blijkt negatief**: bepaling D-dimeer.<br>• D-dimeer negatief = DVT uitgesloten<br>• D-dimeer positief = herhaling beeldvormende diagnostiek na 6-8 dagen.<br><br>**Wells-score ≥ 2 en echografie binnen 4 uur is onmogelijk**: bepaling D-dimeer. | **Indien Wells-score < 2**: D-dimeer bepaling.<br>• D-dimeer ≤ 500 ng/mL = DVT uitgesloten<br>• D-dimeer > 500 ng/mL = aanvullende beeldvormende diagnostiek.<br><br>Bij gezonde zwangeren is D-dimeer-plasmaspiegel rondom de bevalling en 4 weken postpartum dermate verhoogd, dat D-dimeerbepalingen niet kunnen worden gebruikt ter uitsluiting van diepe veneuze trombose en longembolie |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | • Als D-dimeer negatief en later uitgevoerde echografie negatief is = DVT uitgesloten<br>• Als D-dimeer positief en later uitgevoerde echografie negatief is = herhaling beeldvormende diagnostiek na 6-8 dagen. | |
| Wanneer is D-dimeer afwijkend: | Er wordt gesproken over positief en negatief D-dimeer. In de richtlijn wordt geen specifiek afkappunt benoemd | D-dimeer > 500 ng/mL. Er wordt geadviseerd om de afkapwaarde van het laboratorium te hanteren.<br><br>Het is mogelijk dat een leeftijd afhankelijke afkapwaarde gebruikt dient te worden (> 50 jaar). Het is onduidelijk of dit ook geldt voor patiënten in de eerste lijn. | Er wordt gesproken over positief en negatief D-dimeer. In de richtlijn wordt geen specifiek afkappunt benoemd | D-dimeer > 500 ng/mL |
| Wat is de termijn waarop D-dimeer teruggekoppeld moet zijn | Niet benoemd. | Dezelfde dag beschikking over de uitslag van D-dimeerbepaling. | Niet benoemd. | Niet benoemd. |

*Afkortingen: DVT: diepe veneuze trombose; ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; POCT: Point of care-test.*

## Tabel C3. Beeldvorming DVT

***Uitgangsvraag: Bevelen de richtlijnen het gebruik van beeldvorming aan? Zo ja, welke beeldvormende technieken?***

| | ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 | NICE, 2015 | CBO, 2008 |
|---|---|---|---|---|
| Welk type beeldvormende technieken | Aanbeveling **veneuze echografie**. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen 2-punts compressie echografie of echografie van het gehele been.<br><br>Veneuze CT scan alleen aanbevolen voor bepaalde patiënten groepen (welke | **2-puntscompressie echografie** van het been dezelfde dag.<br><br>2-puntscompressie echografie heeft de voorkeur boven echografie waarbij ook de kuitvenen worden onderzocht (echografie hele been). | **Veneuze compressie echografie van de proximale been vene** binnen 4 uur. Er wordt geen uitspraak gedaan over het type echografie (compressie echografie versus duplex compressie echografie met doppler signalen om bloedstroom zichtbaar te maken). | **Compressie-echografie en duplex compressie echografie.**<br><br>Compressie-echografie heeft hoogste specificiteit, en is daarom de meest toepasbare techniek voor alle patiënten. Optimale sensitiviteit wordt gevonden bij |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | groepen wordt niet verder gespecificeerd), of wanneer veneuze echografie niet beschikbaar is, ontoereikend of niet eenduidig. | Bij vermoeden recidief-DVT in het zelfde been moet overleg met radioloog plaats vinden over de diagnostiek, in verband met verminderde betrouwbaarheid. | Veneuze compressie echografie van de proximale been vene heeft de voorkeur boven de distale been venen of echografie van het gehele been. | de duplex compressie echografie (combinatie van compressie- en kleurendopplerechografie), hetgeen van belang is bij patiënten met een hoge klinische verdenking.<br><br>Zowel 2-puntscompressie echografie als echografie van het gehele been zijn voldoende veilig om DVT uit te sluiten. De echografie van het gehele been kan echter tot overbehandeling leiden. |
| Wanneer en bij wie worden beeldvormende technieken uitgevoerd: | • Wells-score ≤ 1 en bij positieve D-dimeer-test: echografie<br>• Wells-score ≥ 2: echografie<br>• Bij een geconstateerde longembolie: echografie<br>• Bij verdenking op longembolie: echografie<br><br>Er worden geen uitspraken gedaan over herhaling van de echo. | • Score klinische beslisregel indien ≤ 3 en D-dimeer positief: echografie<br>• Score klinische beslisregel indien ≥ 4: echografie<br><br>Indien niet afwijkende echo, maar wel zwelling: overleg radioloog<br><br>Indien negatieve 2-puntscompressie echo, maar aanhoudende klachten: herhaling na 5-7 dagen. Als deze wederom negatief is, dan is DVT-uitgesloten. Bij 2e negatieve echo, maar sterk vermoeden DVT: overleg internist.<br><br>Indien negatieve echo hele been (inclusief kuitvenen): geen herhaling. | • Indien Wells-score ≤ 1 en D-dimeer bepaling positief: echografie<br>• Indien Wells-score ≥ 2: echografie<br><br>Indien echo doppleronderzoek normaal is en de D-dimeer laag is = DVT uitgesloten<br><br>Herhaal de echografie 6-8 dagen later voor alle patiënten met een positieve D-dimeer-test en een negatieve echografie. | • Indien Wells-score < 2 en D-dimeer bepaling > 500 ng/mL: echografie<br>• Indien wells-score: ≥ 2: echografie<br><br>Indien echo doppleronderzoek normaal = DVT uitgesloten<br><br>Indien echter bij een normale echografie de klinische verdenking en D-dimeer hoog zijn, dient het echografie onderzoek na 5-7 dagen herhaald te worden. |

*Noot: 2-puntscompressie echografie is gelijk aan compressie echografie, we hebben bij het gebruik van deze woorden aangehouden hoe dit in de richtlijn benoemd is.*

## Tabel C4. Combinatie diagnostiek DVT

***Uitgangsvraag: Bevelen de richtlijnen het gebruik van een combinatie van twee of drie bovenstaande diagnostische tools aan? Zo ja, in welke volgorde en onder welke voorwaarden?***

| ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 | NICE, 2015 | CBO, 2008 |
|---|---|---|---|
| De richtlijn raadt een combinatie aan.<br><br>Start met beslisregel :<br>• Wells-score ≤ 1: bepaal D-dimeer. Bij positieve D-dimeer-test: echografie<br>• Wells-score ≤ 1: bepaal D-dimeer. Bij negatieve D-dimeer-test: geen vervolgonderzoek, DVT onwaarschijnlijk.<br>• Wells-score ≥ 2: echografie | De richtlijn raadt een combinatie aan.<br><br>Start met beslisregel:<br>• Score klinische beslisregel indien ≤ 3: bepaal D-dimeer en indien positief of verhoogd: vraag echografie van been aan.<br>• Score klinische beslisregel indien ≥ 4: vraag echografie van been aan.<br><br>Indien niet afwijkende echo, maar wel zwelling: overleg radioloog<br><br>Indien negatieve echo hele been (inclusief kuitvenen): geen herhaling.<br><br>Indien negatieve 2-puntscompressie echo, maar aanhoudende klachten: herhaling 5-7 dagen. Bij 2e negatieve echo, maar sterk vermoeden DVT: overleg internist. | De richtlijn raadt een combinatie aan.<br><br>Start met beslisregel:<br>• Wells-score ≤ 1: bepaal D-dimeer en indien positief: dan echografie binnen 4 uur, of, als dit niet mogelijk is, een 24-uur parenteraal anticoagulans en een echografie binnen 24 uur;<br>• Wells-score ≥ 2: echografie binnen 4 uur, gevolgd door een D-dimeer-test als de uitslag negatief is, of als het niet mogelijk is om een echografie binnen 24 uur uit te voeren een D-dimeer-test en een 24-uur parenteraal anticoagulans en een echografie binnen 24 uur.<br><br>Herhaal de echografie 6-8 dagen later voor alle patiënten met een positieve D-dimeer-test en een negatieve echografie. | De richtlijn raadt een combinatie aan.<br><br>Start met beslisregel:<br>• Wells-score < 2: bepaal D-dimeer bepaling. Indien D-dimeer ≤ 500 ng/mL: DVT uitgesloten. Indien D-dimeer > 500 ng/mL: echografie.<br>• Wells-score ≥ 2: echografie<br><br>Indien echografie normaal is dan is DVT uitgesloten.<br><br>Indien echter bij een normale echografie de klinische verdenking en D-dimeer hoog zijn, dient het echografie onderzoek na 5-7 dagen herhaald te worden. |

## Tabel C5. Klinische beslisregels longembolie

***Uitgangsvraag: Bevelen de richtlijnen het gebruik van een klinische beslisregel aan? Zo ja, welke?***

| ESC-LE, 2019 | NHG, 2017 | NICE, 2015 | CBO, 2008 |
|---|---|---|---|
| Er wordt geen voorkeur voor een beslisregel uitgesproken:<br>• Wells-regel longembolie<br>• Aangepaste en versimpelde Geneva<br>• YEARS beslisregel | Wells-regel longembolie | Wells-regel longembolie | Wells-regel longembolie |

## Tabel C6. Uitleg klinische beslisregels longembolie

| De Wells-regel longembolie [10] | Originele/aangepaste Geneva [6] | Versimpelde Geneva [7] | YEARS [5] |
|---|---|---|---|
| 1. Klinische tekenen van trombosebeen (3)<br>2. Longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose (3)<br>3. Hartfrequentie hoger dan 100/min (1,5)<br>4. Immobilisatie (ten minste 3 dagen) of operatie in 4 voorafgaande weken (1,5)<br>5. DVT of longembolie in voorgeschiedenis (1,5)<br>6. Hemoptoë (1)<br>7. Maligniteit (tot 6 maanden na laatste behandeling, of tijdens palliatie) (1)<br><br>Waarschijnlijk > 4<br>Onwaarschijnlijk ≤ 4 | 1. Previous PE or DVT (3)<br>2. Heart rate: 75-94 b.p.m. (3) / ≥ 95 b.p.m. (5)<br>3. Surgery or fracture within the past month (2)<br>4. Haemoptysis (2)<br>5. Active cancer (2)<br>6. Unilateral lower-limb pain (3)<br>7. Pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral oedema (4)<br>8. Age > 65 years (1)<br><br>Three level score<br>Low: 0-3<br>Intermediate: 4-10<br>High: ≥ 11<br><br>Two level score:<br>Unlikely: 0-5<br>Likely: ≥ 6 | 1. Previous PE or DVT (1)<br>2. Heart rate: 75-94 b.p.m. (1) / ≥ 95 b.p.m. (2)<br>3. Surgery or fracture within the past month (1)<br>4. Haemoptysis (1)<br>5. Active cancer (1)<br>6. Unilateral lower-limb pain (1)<br>7. Pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral oedema (1)<br>8. Age > 65 years (1)<br><br>Three level score<br>Low: 0-1<br>Intermediate: 2-4<br>High: ≥ 5<br><br>Two level score:<br>Unlikely: 0-2<br>Likely: ≥ 3 | 1. Klinische tekenen van trombosebeen<br>2. Hemoptoë<br>3. Longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose<br>**En**<br>D-dimeer bepaling<br><br>Geen YEARS items en D-dimeer < 1000 ng/mL= geen LE<br>1 of meer YEARS items en D-dimeer < 500 ng/mL = geen longembolie<br><br>In alle andere gevallen is longembolie waarschijnlijk. |

*Afkortingen: DVT: diepe veneuze trombose; PE: longembolie.*

## Tabel C7. D-dimeer longembolie

***Uitgangsvraag: Bevelen de richtlijnen het gebruik van een laboratoriumtest [D-dimeer] aan? Zo ja, welk type (kwantitatief of kwalitatief)?Wat zeggen de richtlijnen over de uiterlijke termijn waarop de uitslag van de (laboratorium-) D-dimeer-test moet worden teruggekoppeld aan de aanvragend arts?***

| | ESC-LE, 2019 | NHG, 2017 | NICE, 2015 | CBO, 2008 |
|---|---|---|---|---|
| Welk type testen worden aanbevolen? | Kwantitatief ELISA en ELISA-derived assay worden specifiek genoemd vanwege hoge sensitiviteit (> 95%). | Er worden geen specifieke testen aangegeven, alleen dat de in Nederland meest gebruikte tests (Vidas en Tinaquant) een hoge sensitiviteit hebben (> 96%).<br><br>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. | De richtlijn heeft gekeken naar ELISA, latex assays en volboed agglutinatiebepaling en acht allen geschikt. | Voor de bepaling van D-dimeren worden de kwantitatieve bepalingen (ELISA, snelle ELISA, turbidimetrische latexbepalingen) als superieur beschouwd bij patiënten met verdenking op longembolie. |
| Wanneer bepaling D-dimeer: | Bij laag tot gemiddelde waarschijnlijkheid of 'LE-onwaarschijnlijk' score op een van de klinische beslisregels: D-dimeer bepaling.<br>• Indien D-dimeer positief: CTPA<br>• Indien D-dimeer negatief: longembolie uitgesloten | Wells-score ≤ 4: bepaal D-dimeer.<br>• Indien positief of verhoogd: verwijs naar internist of longarts.<br>• Indien negatief dan longembolie uitgesloten. | Wells-score ≤ 4: een D-dimeer-test.<br>• Indien D-dimeer-test positief is, wordt een CTPA uitgevoerd.<br>• Indien D-dimeer-test negatief is dan wordt longembolie uitgesloten. | Wells-score ≤4: bepaling D-dimeer.<br>• Indien > 500 ng/mL dan aanvullende diagnostiek<br>• Indien laag dan is longembolie uitgesloten.<br><br>Bij gezonde zwangeren is D-dimeer-plasmaspiegel rondom de bevalling en 4 weken postpartum dermate verhoogd, dat D-dimeerbepalingen niet kunnen worden gebruikt ter uitsluiting van diepe veneuze trombose en longembolie. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Wanneer is D-dimeer afwijkend: | • Patiënten jonger dan 50 jaar: ≥ 500 ng/mL<br>• Patiënten 50 jaar en ouder: leeftijdsafhankelijk afkapwaarde (leeftijd x 10 ng/mL).<br><br>In geval van gebruik van de YEARS- beslisregel:<br>• Geen YEARS items en D-dimeer < 1000 ng/mL= longembolie uitgesloten<br>• 1 of meer YEARS items en D-dimeer < 500 ng/mL = longembolie uitgesloten<br>• In alle andere gevallen is longembolie waarschijnlijk: aanvullende diagnostiek (CTPA) | D-dimeer > 500 ng/mL. Er wordt geadviseerd om de afkapwaarde van het laboratorium te hanteren.<br><br>Het is mogelijk dat een leeftijd afhankelijke afkapwaarde gebruikt dient te worden (> 50 jaar). Het is onduidelijk of dit ook geldt voor patiënten in de eerste lijn. | Er wordt gesproken over positief en negatief D-dimeer. In de richtlijn wordt geen specifiek afkappunt benoemd | D-dimeer > 500 ng/mL |
| Wat is de termijn waarop D-dimeer teruggekoppeld moet zijn | Niet benoemd. | Dezelfde dag beschikking over de uitslag van D-dimeerbepaling. | Niet benoemd. | Niet benoemd. |

*Afkortingen: CTPA: CT pulmonalisangiografie; ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; POC-test: Point of Care-test*

## Tabel C8. Beeldvorming longembolie

***Uitgangsvraag: Bevelen de richtlijnen het gebruik van beeldvorming aan? Zo ja, welke beeldvormende technieken?***

| | ESC-LE, 2019 | NHG, 2017 | NICE, 2015 | CBO, 2008 |
|---|---|---|---|---|
| Welk type beeldvormende technieken | **CTPA** heeft de voorkeur bij patiënten met vermoedelijke longembolie.<br>• In geval van een normale CTPA en een lage, gemiddelde verdenking of lage waarschijnlijkheid op longembolie: longembolie uitgesloten.<br>• In geval van een abnormale CTPA bij een gemiddelde of hoge verdenking: diagnose longembolie.<br>• In het geval van een normale CTPA en een hoge verdenking of hoge waarschijnlijkheid | Doorverwijzing naar internist/longarts. Bij internist / longarts: CT-scan; pulmonalisangiografie of longperfusiescintigrafie. De richtlijn doet hier verder geen uitspraken over. | De richtlijn geeft aan dat bij patiënten met tekenen of symptomen van longembolie eerst andere oorzaken uitgesloten moeten worden, onder andere door de uitvoer van een X-ray.<br><br>**CTPA** is de voorkeur diagnostiek om longembolie aan te tonen/ uit te sluiten.<br><br>Alternatief voor CTPA: | **Multi Detector CT** heeft de voorkeur boven single detector.<br>• In geval positieve uitslag: diagnose longembolie<br>• In geval negatieve uitslag: longembolie uitgesloten.<br>• Bij geen uitslag gevende test dient aanvullende diagnostiek te worden verricht<br><br>Alternatief voor Multi detector CT (bij |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | op Longembolie: longembolie uitgesloten.<br>• Aanvullende diagnostiek wordt aanbevolen als er 'isolated subsegmental filling defects' zijn.<br><br>Aanvullende diagnostiek/alternatieven (bijvoorbeeld bij bezwaren straling. In de richtlijn wordt een uitgebreid overzicht gegeven van voordelen/nadelen en stralingsbelasting):<br>- V/Q scan (V/Q planar lung scintigraphy; V/Q SPECT)<br>• Indien de long scan normaal is: longembolie uitgesloten.<br>• Indien de long scan hoge waarschijnlijkheid laat zien: diagnose longembolie<br><br>Compressie echografie (been). Het is onduidelijk wanneer dit uitgevoerd moet worden, maar aangezien longembolie vaak een gevolg is van een DVT [DVT heeft hoge voorspellende waarde op longembolie] wordt deze echografie besproken als alternatief.<br>• Indien de echografie normaal is: DVT uitgesloten<br>• Indien de echografie positief is (proximale been): diagnose VTE (en longembolie)<br>• Indien de echografie positief is (distale been): aanvullende diagnostiek<br><br>CT venography is niet aanbevolen als toevoeging aan CTPA<br><br>MRA is niet aanbevolen om longembolie uit te sluiten. | | - V/Q scan (V/Q planar lung scintigraphy; V/Q SPECT)<br><br>V/Q scan wordt aanbevolen als alternatief voor de CTPA wanneer er sprake is van bezwaren voor radiatie, negatieve effecten van contrast media (bijv. nierschade en contrast media allergie) of claustrofobie.<br><br>• Indien CTPA of V/Q scan positief is: diagnose longembolie<br>• Indien CTPA of V/Q scan negatief is: longembolie uitgesloten.<br>• Indien CTPA of V/Q scan negatief is, maar vermoeden op DVT aanwezig is: compressie echografie bovenbeen. | bezwaren straling)/aanvullende diagnostiek:<br>- V/Q scan (scintigrafie).<br>Indien V/Q scan normaal: longembolie uitgesloten.<br>Indien V/Q scan verhoogd: diagnose longembolie Indien D-dimeer verhoogd en normale V/Q scan: longembolie uitgesloten.<br><br>Er zijn aanwijzingen dat V/Q scan in combinatie met een X-thorax een hogere diagnostische opbrengst heeft.<br><br>- Pulmonalisangiografie: als laatste test te gebruiken bij uitsluiting longembolie (alleen bij expertise centrum)<br>Indien test normaal: longembolie uitgesloten.<br>- Magnetic resonance-angiografie (nog in ontwikkeling) |
| Wanneer en bij wie worden beeldvormende technieken uitgevoerd: | • Bij laag tot gemiddelde waarschijnlijkheid longembolie en positieve D-dimeer-test: CTPA.<br>• Bij hoge waarschijnlijkheid longembolie: CTPA. | • Wells-score ≤ 4 en positieve D-dimeer : verwijs naar internist of longarts.<br>• Wells-score ≥ 4,5: verwijs naar internist of longarts. | • Wells-score > 4: CTPA.<br>• Wells-score ≤ 4 en positieve D-dimeer-test: CTPA | • Wells-score ≤ 4 en D-dimeer hoog: Multi detector CT scan.<br>• Wells-score > 4: Multi detector CT scan. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Zwangerschap tot 6 weken postpartum: | • Bij laag tot gemiddelde waarschijnlijkheid longembolie en positieve d-dimeer-test: borst X-ray en duplex compressie echografie.<br>• Bij hoge waarschijnlijkheid longembolie: borst X-ray en duplex compressie echografie.<br><br>➔ Indien duplex compressie echografie positief: DVT aangetoond.<br>➔ Indien duplex compressie echografie negatief en X-ray normaal: CTPA of V/Q scintigrafie.<br>➔ Indien duplex compressie echografie negatief en X-ray abnormaal: CTPA<br><br>Als CTPA of V/Q scintigrafie negatief: longembolie uitgesloten<br>Als CTPA of V/Q scintigrafie niet eenduidig of positief: overleg radioloog: diagnose longembolie. | | Geen aparte aanbevelingen voor zwangerschap gegeven. | Perfusiescintigrafie, flebografie/angiografie en CT-scan vormen geen foetaal risico en deze testen kunnen bij verdenking op longembolie in de zwangerschap op dezelfde wijze worden ingezet als buiten de zwangerschap. |

*Afkortingen: CT: computertomografie; CTPA: CT pulmonalisangiografie; MDCT: Multidetector CT; MRA: magnetic resonance angiography; VQ: ventilatie/perfusie;*

## Tabel C9. Combinatie diagnostiek longembolie

***Uitgangsvraag: Bevelen de richtlijnen het gebruik van een combinatie van twee of drie bovenstaande diagnostische tools aan? Zo ja, in welke volgorde en onder welke voorwaarden?***

| ESC, LE, 2019 | NHG, 2017 | NICE, 2015 | CBO, 2008 |
|---|---|---|---|
| <u>LE zonder hemodynamische instabiliteit:</u><br>Start klinische beslisregel (Wells, Geneva, YEARS) of klinisch oordeel.<br><br>Bij laag tot gemiddelde waarschijnlijkheid of 'LE-onwaarschijnlijk' score op een van de klinische beslisregels: D-dimeer bepaling.<br>• Indien D-dimeer negatief: longembolie uitgesloten<br>• Indien D-dimeer positief: CTPA<br>Bij hoge waarschijnlijkheid longembolie: CTPA.<br><br>Indien CTPA positief is: diagnose longembolie<br>Indien CTPA negatief is: longembolie uitgesloten.<br><br><u>LE met hemodynamische instabiliteit:</u><br>Voer een TTE uit.<br>• Indien geen rechterventrikel dysfunctie → zoek naar andere oorzaken<br>• Indien rechterventrikel dysfunctie → CTPA (indien beschikbaar en mogelijk).<br><br>Indien CTPA niet direct beschikbaar: diagnose en behandeling longembolie<br>Indien CTPA positief is: diagnose en behandeling longembolie<br>Indien CTPA negatief is: longembolie uitgesloten. | Wells-score ≤ 4: bepaal D-dimeer en indien positief of verhoogd: verwijs naar internist of longarts.<br><br>Wells-score ≤ 4: bepaal D-dimeer en indien negatief dan is longembolie uitgesloten<br><br>Wells-score ≥ 4,5: verwijs naar internist of longarts. | Eerst moeten andere oorzaken uitgesloten worden: onder andere door de uitvraag naar algemene medische geschiedenis, fysiek onderzoek en X-ray van het borst.<br><br>Start beslisregel:<br><br>Wells-score ≤ 4: een D-dimeer-test.<br>• Indien D-dimeer-test negatief is dan wordt longembolie uitgesloten.<br>• Indien D-dimeer-test positief is: CTPA (als niet geschikt V/Q scan).<br>  ○ Indien niet direct beschikbaar: parenteral anticoagulant → CTPA (of V/Q scan)<br><br>• Indien CTPA of V/Q scan positief is: diagnose longembolie<br>• Indien CTPA of V/Q scan negatief is: longembolie uitgesloten.<br><br>Wells-score > 4: CTPA (als niet geschikt V/Q scan).<br>  ○ Indien niet direct beschikbaar: parenteral anticoagulant → CTPA (of V/Q scan)<br><br>• Indien CTPA of V/Q scan positief is: diagnose LE<br>• Indien CTPA of V/Q scan negatief is: longembolie uitgesloten.<br>• Indien CTPA of V/Q scan negatief is, maar vermoeden op DVT aanwezig is: compressie echografie bovenbeen. | Start beslisregel:<br><br>Wells-score ≤ 4: bepaling D-dimeer.<br>• Indien laag dan is longembolie uitgesloten.<br>• Indien > 500 ng/mL: Multi detector CT scan.<br><br>Wells-score > 4: Multi detector CT scan.<br><br>• In geval positieve uitslag: diagnose longembolie<br>• In geval negatieve uitslag: lonembolie uitgesloten.<br><br>Bij een geen uitsluitsel gevende uitslag dient aanvullende diagnostiek te worden verricht. |

*Afkortingen: CTPA: computed tomography pulmonalisangiografie; LE: longembolie; MDCT: Multidetector CT; TTE: transthoracaal echocardiogram; V/Q: ventilatie/perfusiescan.*

# Bijlage D Aanbevelingen compressietherapie

## Tabel D1. Compressietherapie met elastische kous

***Uitgangsvraag: Bevelen de richtlijnen een elastische kous aan bij patiënten met symptomatische DVT? Zo ja: a) met welk doel? (reductie symptomen, preventie recidief, preventie post trombotisch syndroom [PTS], kwaliteit van leven, of anderszins? b) worden er subgroepen van patiënten onderscheiden? c) welke therapieduur wordt aanbevolen? d) hoe vaak en bij welke zorgverlener dient controle van (het effect van) de elastische kous plaats te vinden?***

***Bevelen de richtlijnen een elastische kous aan bij patiënten met longembolie en asymptomatische DVT? Zo ja: a) met welk doel? b) worden er subgroepen van patiënten onderscheiden? c) welke therapieduur wordt aanbevolen? d) hoe vaak en bij welke zorgverlener dient controle van (het effect van) de elastische kous plaats te vinden?***

| | ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 | ACCP, 2016 | NIV, 2016 (module update (2019)) | NICE, 2015 |
|---|---|---|---|---|---|
| Doel | Verlichten veneuze symptomen en uiteindelijk post-trombotisch syndroom voorkomen. | Behandelen zwelling en ter preventie PTS.<br><br>De nadruk ligt meer op de behandeling van klachten van de patiënt dan op het voorkomen van PTS. | De richtlijn beveelt het routinematig gebruik ter preventie van PTS niet aan, maar ze sluiten het gebruik van steunkousen niet uit bij symptoom bestijding. | Het voorkómen of verminderen in ernst van PTS.<br><br>Compressietherapie kan overwogen worden in de acute fase (binnen 48 uur) om pijn en/of oedeem te verminderen. | De richtlijn beveelt het routinematig gebruik ter preventie van PTS niet aan, maar ze sluiten het gebruik van steunkousen niet uit bij symptoombestrijding.<br><br>Er is meer onderzoek nodig om hier een advies over te geven. In de NICE 2020 voorlopige richtlijn wordt niet afgeweken van dit voorstel. |
| Subgroepen | Bij alle patiënten met geïsoleerde distale DVT moeten elastische kousen aanbevolen worden.<br><br>Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met perifere arteriële aandoeningen. | Nee | Patiënten met acute of chronische symptomen | Therapeutische elastische kous voor patiënten met een proximale gelokaliseerde DVT van het been. | Patiënten met acute of chronische symptomen |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Hoe | Compressietherapie in combinatie met vroege mobilisatie en loopoefeningen om de acute veneuze symptomen te verlichten. | Indien zwelling weg is wordt steunkousen (klasse III = 34 tot 46 mmHg op enkelniveau) aangemeten. 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. | Niet benoemd | Voor compressietherapie kan gebruik gemaakt worden van een zwachtel of een tijdelijke/confectie elastische kous met een voldoende mate van druk (30-40mmHg). Er dient een therapeutische elastische kous op maat gemaakt te worden. Bij de aanwezigheid van zwelling van het been dient gewacht te worden met opmeten van de kous tot de zwelling verdwenen is. | Niet benoemd |
| Therapieduur | Niet benoemd. | Ter preventie van PTS de steunkousen 2 jaar dragen. Na 1 jaar een proefstop overwegen. | Niet benoemd | Motiveer de patiënt de kous te dragen voor een duur van tenminste 6 maanden. Het is daarna een overweging om in geselecteerde patiënten met opeenvolgende lage Villalta scores (< 5, op 3 en 6 maanden) het dragen van de kous te staken. Bij patiënten met Villalta scores > 4, is het mogelijk beter de kous te blijven dragen. | Niet benoemd |
| Controle | Niet benoemd. | Na 1 jaar proefstop en controleren of het been slank blijft. | Niet benoemd | Controle op 3 en 6 maanden | Niet benoemd |

*Afkortingen: PTS: post-trombotisch syndroom.*

## Tabel D2. Beslisregel

***Uitgangsvraag:** Bevelen de richtlijnen het gebruik van een beslisregel aan bij het stellen van de indicatie voor de elastische kous of bij de evaluatie van de resultaten daarvan? Zo ja, welke (Villalta score of anderszins)?*

| ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 | ACCP, 2016 | NIV, 2016 (module update (2019)) | NICE, 2015 |
|---|---|---|---|---|
| Niet benoemd. | Het heeft voor de huisarts geen meerwaarde om gebruik te maken van een scoringssysteem voor indicatie elastische kous.<br><br>De huisarts kan de diagnose PTS in de meeste gevallen klinisch stellen zonder gebruik te maken van een scoringssysteem. | N.v.t. | Villaltascores bij evaluatie:<br><br>Villaltascore < 5 op 3 en 6 maanden: stoppen met dragen elastische kous<br>Villaltascore > 4: blijven dragen van de elastische kous. | N.v.t. |

*Afkortingen: PTS: post-trombotisch syndroom.*

## Tabel D3. Gezamenlijke besluitvorming

***Uitgangsvraag: Benoemen de richtlijnen 'gezamenlijke besluitvorming' met de patiënt ten aanzien van het dragen van de elastische kous? Bevelen de richtlijnen het gebruik van een beslisregel aan bij het stellen van de indicatie voor de elastische kous of bij de evaluatie van de resultaten daarvan? Zo ja, welke (Villalta score of anderszins)?***

| ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 | ACCP, 2016 | NIV, 2016 (module update (2019)) | NICE, 2015 |
|---|---|---|---|---|
| Niet benoemd. | Na een jaar kan de patiënt besluiten wel of niet blijven dragen van de steunkous. Er wordt niet gesproken over gezamenlijke besluitvorming bij de start. | Niet benoemd | Niet benoemd | Niet benoemd |

## Tabel D4. Compressietherapie met zwachtelen

***Uitgangsvraag: Bevelen de richtlijnen zwachtelen aan bij patiënten met symptomatische DVT? Zo ja, a) welke zwachteltechniek dient te worden toegepast en/of welk type zwachtel wordt aanbevolen? b) worden er subgroepen van patiënten onderscheiden? c) welke therapieduur wordt aanbevolen? d) hoe vaak en bij welke zorgverlener dient controle van (het effect van) zwachtelen plaats te vinden?***

| | ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 | ACCP, 2016 | NIV, 2016 (module update (2019)) | NICE, 2015 |
|---|---|---|---|---|---|
| Techniek en type | Zwachtelen niet benoemd. | De zwachteltechniek wordt beschreven in de NHG-Standaard Ulcus cruris venosum. | Niet benoemd | De richtlijn benoemt dat er behandeld kan worden met een elastische kous of zwachtelen, maar gaat in de richtlijn niet verder op de techniek, het type en duur van zwachtelen in. | Niet benoemd |
| Subgroepen | Niet benoemd | Bij aanwezigheid oedeem wordt been eerst compressief gezwachteld. Bij geringe zwelling hoeft niet te worden gezwachteld, maar volstaat een steunpantykous of dubbel compressief buisverband. | Niet benoemd | Niet benoemd | Niet benoemd |
| Therapieduur | Niet benoemd | Tot oedeem niet (meer) aanwezig is. | Niet benoemd | Niet benoemd | Niet benoemd |
| Controle | Niet benoemd | Tweemaal per week verwisselen (of vaker als verband afzakt) totdat oedeem voldoende is afgenomen, daarna eenmaal per week verwisselen. | Niet benoemd | Niet benoemd | Niet benoemd |

# Bijlage E Aanbevelingen medicamenteuze behandeling

## Tabel E1. Keuze voor anticoagulantia

***Uitgangsvraag: welke antistollingsmedicatie bevelen de richtlijnen aan als eerste keuze bij de behandeling (In het geval van DOAC's: specificeer naar type waar mogelijk)?***

De NHG-Standaard (2017) verwijst naar de tweede lijn voor (medicamenteuze) behandeling van longembolie.

| | ESC-LE, 2019 | ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 (alleen DVT) | ACCP, 2016 | NIV, 2016/module-update 2019 | NICE, 2015 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Algemeen | **Laag tot gemiddeld risico op vroege dood*:**<br>Oraal: bij patiënten die in aanmerking komen voor een DOAC heeft een DOAC de voorkeur boven VKA.<br><br>De richtlijn geeft geen voorkeur voor één van de DOAC's.<br><br>Bij patiënten met een hoge tot gemiddelde klinische waarschijnlijkheid op longembolie (in afwachting van diagnostische testen) direct starten met anticoagulantia. Dit wordt meestal parenteraal gedaan met LMWH of fondaparinux. Deze middelen hebben de voorkeur boven UFH. UFH heeft de voorkeur bij | Een DOAC of VKA. In afwezigheid van contra-indicaties hebben DOAC's de voorkeur boven VKA bij patiënten zonder kanker.<br><br>De richtlijn geeft geen voorkeur voor één van de DOAC's.<br><br>Bij VKA en dabigatran/edoxaban initieel LMWH (of fondaparinux).<br><br>Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min), instabiele nierfunctie of een hoog bloedingsrisico kan UFH de voorkeur hebben. | DOAC of VKA. Bij VKA en dabigatran/ edoxaban initieel LMWH.<br><br>De richtlijn geeft geen voorkeur voor één van de DOAC's.<br><br>Keuze DOAC of VKA in overleg met de patiënt. NHG spreekt geen voorkeur uit.<br><br>Terughoudendheid met DOAC's is geboden bij kwetsbare ouderen, patiënten met een verminderde nierfunctie en bij patiënten met een mogelijk slechte therapietrouw. | Voorkeur voor DOAC's boven VKA.<br><br>De richtlijn geeft geen voorkeur voor één van de DOAC's.<br><br>Factoren die de keuze voor een anticoagulans beïnvloeden (tabel 6):<br>- kanker: LMWH<br>- vermijden parenterale therapie: rivaroxaban, apixaban<br>- voorkeur voor eenmaal daags orale therapie: rivaroxaban, edoxaban, VKA<br>- leveraandoening en coagulopathie: LMWH<br>- nieraandoening, eGFR < 30 ml/min: VKA<br>- coronaire arteriële aandoening: VKA, | Eerste keus is een DOAC. Bij dabigatran/edoxaban initieel LMWH.<br><br>De richtlijn geeft geen voorkeur voor één van de DOAC's.<br><br>Bij ernstige nierinsufficiëntie (< 30 ml/min) geen DOAC voorschrijven. Bij deze patiënten en bij ernstige nierschade gaat de voorkeur uit naar UFH.<br><br>Als een DOAC niet mogelijk is (niet verder gespecificeerd in de richtlijn): VKA met initieel LMWH. | VKA en initieel LMWH. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min) en bij ernstige obesitas.<br><br>**<u>Hoog risico op vroege dood</u>*** Bij hemodynamische instabiliteit/dreigende hemodynamische compensatie:<br>UFH | | | rivaroxaban, apixaban, edoxaban<br>- Dyspepsie of gastro-intestinale bloeding in voorgeschiedenis: VKA, apixaban<br>- slechte therapietrouw: VKA<br>- thrombolytische therapie: UFH infusie<br>- noodzaak tot antidota: VKA, UFH<br>- zwangerschap of risico daarop: LMWH<br>- kosten, dekking, vergunning: varieert per regio en individu | | |
| Kanker | LMWH en als alternatief edoxaban/rivaroxaban bij patiënten zonder gastro-intestinale maligniteit.<br><br>LMWH heeft de voorkeur bij patiënten met acute LE, vooral bij gastro-intestinale maligniteit, patiënten waarbij orale therapie niet mogelijk is en/of ernstige nierinsufficiëntie.<br><br>Bij alle andere patiënten, vooral diegenen met een laag risico op bloeding en zonder gastro-intestinale maligniteit, wordt de keuze tussen LMWH en edoxaban/rivaroxaban gemaakt op basis van de voorkeuren van de arts en de patiënt. | LMWH | Verwijzing 2$^{e}$ lijn | Suggestie van LMWH boven VKA en DOAC's.<br><br>Bij patiënten die niet behandeld worden met LMWH geeft de richtlijn geen voorkeur voor VKA of DOAC's.<br><br>De richtlijn geeft geen voorkeur voor één van de DOAC's. | Module-update 2019: LMWH of een DOAC.<br><br>Voorkeur voor LMWH bij patiënten met een:<br>- maligniteit van het maagdarmstelsel (tractus digestivus, incl. lever- en pancreastumoren)<br>- maligniteit van urinewegen en geslachtsorganen (tractus digestivus)<br>- hoog geschat bloedingsrisico<br><br>De richtlijn geeft verder aan dat tijdens de literatuursearch alleen bewijs is voor edoxaban | LMWH |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | (1 maal daags 60 mg; dosisreductie naar 1 maal daags 30 mg volgens label), voorafgegaan door ten minste 5 dagen LMWH, en in mindere mate voor rivaroxaban (in een dosis van 1 maal daags 20 mg, voorafgegaan door 21 dagen 2 maal daags 15 mg (dosisreductie volgens label). | |
| Zwangerschap | LMWH | LMWH | Verwijzing 2e lijn | LMWH | LMWH | Niet benoemd. |

*Afkortingen: DOAC: direct orale anticoagulantia; LMWH: low molecular weight heparins; UFH: ongefractioneerde heparine; VKA: vitamine K-antagonist.*

**bepaald volgens tabel 8 van ESC, longemoblie (aanwezigheid hemodynamische instabiliteit, klinische parameters van de ernst van longembolie en/of comorbiditeit (s)PESI, rechterventrikel dysfunctie bepaald met TTE of CTPA, verhoogde cardiale troponinelevels)*

## Tabel E2. Behandelduur bij eerste uitgelokte en niet-uitgelokte DVT/longembolie

***Uitgangsvraag: Welke duur van behandeling met antistollingsmedicatie bevelen de richtlijnen aan, in de volgende gevallen: a. Eerste niet-uitgelokte (primaire, idiopathische) DVT/ longembolie? b. Eerste uitgelokte (secundaire) DVT/ longembolie?***

| | ESC-LE, 2019* | ESC-DVT, 2017* | NHG, 2017 (alleen DVT) | ACCP, 2016* | NIV, 2016* | NICE, 2015* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Eerste niet-uitgelokte (primaire, idiopathische) DVT/longembolie | Ten minste 3 maanden en verlenging van de behandeling overwegen voor onbepaalde tijd bij VTE en geen identificeerbare risicofactoren. | Bij patiënten met hoger risico op herhaling: maak na 3 maanden een individuele afweging i.o.m. patiënt (bloedingsrisico versus effect). | 6 maanden.<br><br>Bij een wens voor verlengde behandeling bij patiënten met een laag risico op bloedingen adviseert NHG om de | Uitgelokte en niet-uitgelokte VTE: 3 maanden.<br><br>Bij een eerste niet-uitgelokte VTE (proximale DVT of longembolie) met | Niet-uitgelokte eerste VTE: ten minste drie maanden. Maak daarna een individuele afweging tussen bloedingsrisico en het verlagen van het recidief tromboserisico | Ten minste 3 maanden.<br><br>Aanbieden van behandeling langer dan 3 maanden, rekening houdend met het risico op VTE en bloedingen en |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | De richtlijn adviseert het bloedingsrisico te bepalen voor het vaststellen van de behandeling en behandelduur en om modificeerbare bloedingsrisicofactoren te behandelen. | Anticoagulantia verlengen voor onbepaalde tijd is een optie bij ernstige presentatie en laag bloedingsrisico. | internist te consulteren. | laag of gemiddeld bloedingsrisico suggestie om langer dan 3 maanden te behandelen (zonder vastgestelde stopdatum; voor onbepaalde tijd).<br><br>Bij een eerste niet-uitgelokte VTE (proximale DVT of longembolie) en hoog bloedingsrisico suggestie om 3 maanden te behandelen (zonder vastgestelde stopdatum; voor onbepaalde tijd). | van een verlengde behandeling. De arts maakt een afweging per individuele patiënt en de beslissing zal in samenspraak met de patiënt worden genomen.<br><br>Niet-uitgelokte eerste VTE en hoog bloedingsrisico aanbeveling om 3 maanden te behandelen en daarna overwegen te staken. | bespreking met patiënt.<br><br>Overweeg verlengde behandeling bij patiënten met hoog risico op recidief VTE en een laag bloedingsrisico. |
| Eerste uitgelokte (secundaire) DVT/longembolie | Uitgelokt door een voorbijgaande en reversibele risicofactor: aanbeveling stoppen anticoagulantia na 3 maanden.<br><br>Uitgelokt door antifosfolipide syndroom: onbepaalde tijd.<br><br>Uitgelokt door persisterende risicofactor anders dan antifosfolipide syndroom: overweeg behandeling voor onbepaalde tijd.<br><br>Actieve kanker: 6 maanden, verlengde behandelduur (onbepaalde tijd) overwegen of totdat kanker genezen is.<br><br>Zwangerschap: ten minste | 3 maanden bij voorbijgaande en reversibele risicofactor.<br><br>Kanker: na 6 maanden evalueren of de therapie doorgezet wordt en type behandeling afstemmen op patiëntkenmerken.<br><br>Zwangerschap: ten minste 6 weken na bevalling, minimale totale behandelduur 3 maanden. | 3 maanden | Proximale DVT van been of longembolie uitgelokt door chirurgie: aanbeveling om 3 maanden te behandelen.<br><br>Proximale DVT van been of longembolie uitgelokt door een niet-chirurgische**, voorbijgaande risicofactor: aanbeveling om 3 maanden te behandelen.<br><br>Laag/gemiddeld bloedingsrisico: suggestie om 3 maanden te behandelen.<br><br>Hoog bloedingsrisico: aanbeveling om 3 maanden te behandelen.<br><br>Geïsoleerde distale DVT uitgelokt door een chirurgische ingreep of | 3 maanden.<br><br>Antifosfolipide syndroom: richtlijn beveelt aan om niet te testen, maar te behandelen volgens niet-uitgelokte VTE.<br><br>Kanker: ten minste 6 maanden met therapeutische dosis LMWH. Hoog bloedingsrisico: ten minste drie maanden. Overweeg verlenging van de behandeling na 6 maanden bij een actieve kanker dan wel chemotherapie/ adjuvante behandeling.<br><br>Zwangerschap: antepartum en 6 weken postpartum bij een eenmalige episode van VTE uitgelokt door | 3 maanden, daarna afwegen van de voor- en nadelen.<br><br>Actieve kanker: duur behandeling LMWH minimaal 6 maanden daarna afwegen voor- en nadelen. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 6 weken na bevalling, minimale totale behandelduur 3 maanden. | | | niet-chirurgische voorbijgaande risicofactor: aanbeveling om 3 maanden te behandelen.<br><br>Actieve kanker en geen hoog bloedingsrisico aanbeveling voor verlengde behandeling. Bij hoog bloedingsrisico: suggestie voor verlengde behandeling. | zwangerschap. | |

*Afkortingen: DVT: diepe veneuze trombose; VTE: veneuze trombo-embolie.*
** Voor bloedingsrisico en/of recidiefrisico zie criteria voor het bepalen ven de behandelduur. ** Onder niet-chirurgische risicofactoren verstaat de ACCP-richtlijn oestrogeentherapie, zwangerschap, beenblessure, vliegtocht > 8 uur.*

## Tabel E3. Behandelduur bij tweede uitgelokte en niet-uitgelokte DVT/longembolie

***Uitgangsvraag: welke duur van behandeling met antistollingsmedicatie bevelen de richtlijnen aan bij tweede (recidief) niet-uitgelokte (primaire, idiopathische) DVT/ longembolie? d. Tweede (recidief) uitgelokte (secundaire) DVT/ longembolie?***

| | ESC-LE, 2019* | ESC-DVT, 2017* | NHG, 2017: alleen DVT | ACCP, 2016* | NIV, 2016* | NICE, 2015* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tweede (recidief) niet-uitgelokte DVT/longembolie. | Na tweede episode van VTE (DVT of longembolie) zonder een identificeerbare belangrijke risicofactor: behandeling voor onbepaalde tijd overwegen. | De richtlijn maakt geen onderscheid tussen tweede niet-uitgelokte en uitgelokte DVT.<br><br>Bij meerdere episodes continueren van antistolling voor onbepaalde tijd, met hetzelfde anticoagulans als gedurende de eerste maanden van behandeling. | Verwijzen naar internist. | Bij een 2e niet-uitgelokte VTE (proximale DVT of longembolie) met laag bloedingsrisico advies om langer dan 3 maanden te behandelen (geen vastgestelde stopdatum).<br><br>Bij een 2e niet-uitgelokte VTE (proximale DVT of longembolie) met matig bloedingsrisico suggestie om langer dan 3 maanden te behandelen (geen | De richtlijn maakt geen onderscheid tussen tweede niet-uitgelokte en uitgelokte DVT/longembolie.<br><br>Bij een recidief VTE (uitgelokt of niet-uitgelokt): langdurig.<br><br>Bij een verhoogd bloedingsrisico ten minste 3 maanden. | De richtlijn maakt geen onderscheid tussen eerste of tweede VTE.<br><br>Aan patiënten met een recidief VTE kunnen anticoagulantia voor onbepaalde tijd worden gegeven. |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | vastgestelde stopdatum).<br><br>Bij een 2e niet-uitgelokte VTE (proximale DVT of longembolie) met hoog bloedingsrisico: suggestie om 3 maanden te behandelen. | | |
| Tweede (recidief) uitgelokte DVT/longembolie | Niet benoemd. | | | Niet benoemd. | | |

*Afkortingen: DVT: diepe veneuze trombose; VTE: veneuze trombo-embolie. * Voor bloedingsrisico en/of recidiefrisico zie tabel E4.*

## Tabel E4. Bloedingsrisico en tromboserisico

***Uitgangsvraag: hanteren de richtlijnen beslisregels of criteria (t.a.v. bloedings- en tromboserisico) voor het bepalen van de behandelduur? Zo ja, welke?***

De NHG-Standaard geeft geen criteria t.a.v. het bloedings- en tromboserisico. Bij een sterk verhoogd risico op ernstige bloeding zoals recente (gastro-intestinale of cerebrale) bloeding en ernstige leverinsufficiëntie verwijst de huisarts naar de tweede lijn.

| ESC-LE, 2019 | ESC-DVT, 2017 | ACCP, 2016 | NIV, 2016 | NICE, 2015 |
|---|---|---|---|---|
| **Bloedingsrisico** | | | | |
| De richtlijn geeft aan dat het bloedingsrisico bepaald dient te worden door klinisch oordeel van individuele risicofactoren of aan de hand van een risicoscore (geen voorkeur).<br><br>Verwijzing naar 5 verschillende risicoscores voor bepalen van bloedingsrisico (OBRI, Kuijer et al, RIETE, HAS-BLED, VTE-BLEED), met validatiestatus.<br><br>Risicofactoren: | De richtlijn beveelt geen bloedingsrisico-scores, want die zijn onvoldoende gevalideerd en/of hebben onvoldoende voorspellende nauwkeurigheid. | Bloedingsrisico bepalen aan de hand van (tabel 11):<br>- Leeftijd > 65 jaar<br>- Leeftijd > 75 jaar<br>- Eerdere bloeding<br>- Maligniteit<br>- Gemetastaseerde maligniteit<br>- Nierinsufficiëntie<br>- Lever insufficiëntie<br>- Trombocytopenie<br>- Eerdere beroerte<br>- Diabetes<br>- Anemie<br>- Plaatjes remmende therapie | De richtlijn benoemt risicofactoren om een inschatting te maken van het bloedingsrisico:<br>- Leeftijd > 65 jaar<br>- Leeftijd > 75 jaar<br>- Eerdere bloeding<br>- Maligniteit<br>- Gemetastaseerde maligniteit<br>- Nierinsufficiëntie<br>- Lever insufficiëntie<br>- Trombocytopenie<br>- Eerdere beroerte<br>- Diabetes | De richtlijn benoemt dat individuele risicofactoren zorgvuldig in overweging genomen dienen te worden bij het bepalen van de balans tussen recidief VTE en grote bloedingen.<br><br>De richtlijn benoemt niet hoe het risico op bloedingen bepaald dient te worden. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| - Leeftijd > 75 jaar<br>- Eerdere bloeding (indien niet geassocieerd met een reversibele of behandelbare oorzaak) of anemie<br>- Actieve kanker<br>- Eerdere beroerte, hemorragisch of ischemisch<br>- Chronische nier- of leveraandoening<br>- Trombocytenaggregatieremmers of NSAID-gebruik (vermijden indien mogelijk)<br>- Andere ernstige acute of chronische aandoeningen<br>- Slecht ingestelde INR | | - Slecht ingestelde INR<br>- Co-morbiditeit en verminderd functioneren<br>- Recente operatie<br>- Overmatig alcohol gebruik<br>- Frequent vallen<br>- NSAID-gebruik<br><br>Laag risico: 0 risicofactor<br>Gemiddeld risico: 1 risicofactor<br>Hoog risico: 2 risicofactoren | - Anemie<br>- Plaatjes remmende therapie<br>- Slecht ingestelde INR<br>- Co-morbiditeit en verminderd functioneren<br>- Recente operatie<br>- Overmatig alcohol gebruik<br><br>De richtlijn benoemt dat het toegenomen risico op bloedingen afhankelijk is van de ernst van de risicofactor.<br><br>De richtlijn geeft geen onderverdeling in een categorie (laag of hoog bloedingsrisico). | |
| **Tromboserisico** | | | | |
| Risicoscore voor tromboserisico niet aanbevolen, klinische waarde consequenties voor de therapie onduidelijk.<br><br><u>Inschatten van het risico op recidief (ESC-LE tabel 11):</u><br>- **Laag (< 3%):** belangrijke voorbijgaande en reversibele risicofactoren (verhoging risico > 10%)<br>- **Gemiddeld (3 tot 8%):** voorbijgaande en reversibele risicofactoren (verhoging risico ≤ 10%), niet-maligne persisterende risicofactoren of geen identificeerbare risicofactoren<br>- **Hoog (> 8%):** actieve kanker, 1 of meerdere VTE's in voorgeschiedenis zonder een | Voor het tromboserisico benoemt de richtlijn 3 gevalideerde risicoscores voor (na niet-uitgelokte DVT):<br>- Vienna model<br>- DASH score<br>- HERDOO-2<br><br>De richtlijn geeft geen aanbeveling voor één van deze risicoscores. | De richtlijn geeft aan dat er onvoldoende duidelijkheid is over het gebruik van geslacht en D-dimeer voor het schatten van het recidief risico. | De richtlijn acht predictiemodellen voor recidief VTE onvoldoende betrouwbaar om de behandelingsduur te titreren.<br><br>De richtlijn geeft aan dat er onvoldoende duidelijkheid is voor het gebruik van parameters als geslacht, locatie van trombose, D-dimeer (1 maand na stoppen antistolling), jongere leeftijd, mannelijk geslacht, VTE niet geassocieerd met anticonceptie voor het schatten van het recidief risico.<br><br>De richtlijn geeft als aanbeveling om de behandelduur van een idiopathische VTE niet op risicoscores, D-dimeer of | De richtlijn benoemt 2 factoren die gerelateerd zijn aan het risico op herhaling:<br>1. niet-uitgelokte VTE geeft groter risico op herhaling dan uitgelokte VTE met een voorbijgaande, belangrijke risicofactor<br>2. initiële presentatie van symptomen (LE hoger risico dan proximale DVT) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| belangrijke voorbijgaande en reversibele risicofactoren, antifosfolipide syndroom | | | resttrombus te baseren. | |

*Afkortingen: DVT: diepe veneuze trombose; INR: international normalized ratio; LE: longembolie; VTE: veneuze trombo-embolie.*

## Tabel E5. Gezamenlijke besluitvorming bij keuze anticoagulantia

***Uitgangsvraag: benoemen de richtlijnen specifiek gezamenlijke besluitvorming met de patiënt in de keuze voor het type (VKA, DOACs, LMWH) antistollingsmedicatie?***
→ Bij deze uitkomst specifieke focus op de keuze voor het type behandeling en niet eventuele *verlenging* van de behandeling.

| ESC-LE, 2019 | ESC, DVT, 2017 | NHG, 2017: alleen DVT | ACCP, 2016 | NIV, 2016 | NICE, 2015 |
|---|---|---|---|---|---|
| Alleen bij patiënten met kanker benoemt de richtlijn gezamenlijke besluitvorming: keuze voor LMWH of edoxaban/rivaroxaban èn continueren met LMWH of switchen naar VKA/DOAC is afhankelijk van patiëntvoorkeur. | Niet expliciet benoemd | De huisarts bespreekt voor- en nadelen gebruik VKA's en DOAC's met patiënt. | Uitsluitend de opmerking t.a.v. keuze van een antistollingsmiddel: *This decision is also expected to be sensitive to patient preferences.* | Niet expliciet benoemd | De richtlijn benoemt dat de voorkeuren van de patiënt belangrijk zijn bij het kiezen van een behandeling.<br><br>De richtlijn benoemt verder dat de patiënt een keuze geboden moet worden uit LMWH of fondaparinux als initiële therapie. |

*Afkortingen: DOAC: direct orale anticoagulantia; LMWH: low molecular weight heparins; VKA: vitamine K-antagonist.*

## Tabel E6. Gezamenlijke besluitvorming bij keuze behandelduur

***Benoemen de richtlijnen specifiek gezamenlijke besluitvorming in de keuze voor de duur van antistollingsmedicatie?***

| ESC-LE, 2019 | ESC-DVT, 2017 | NIV, 2016 | NICE, 2015 |
|---|---|---|---|
| Bij verlenging van de behandelduur geeft de richtlijn aan dat betrokkenheid van de patiënt bij de besluitvorming cruciaal is voor een optimale behandeling en therapietrouw. | De keuze voor langer behandelen dan 3 maanden is in overleg met patiënt. | Patiënt nadrukkelijk betrekken bij keuze voor voortzetten behandeling na 3 maanden bij eerste idiopathische VTE.<br>Ook is er een consultkaart ontwikkeld die artsen kunnen gebruiken bij de afweging voor een verlengde behandeling na 3 tot 6 maanden. | Voor- en nadelen met de patiënt bespreken van continuering van medicatie. |

*Afkortingen: VTE: veneuze trombo-embolie.*

# Bijlage F Aanbevelingen jaarlijkse evaluatie

## Tabel F1. Jaarlijkse evaluatie

***Uitgangsvraag: bevelen de richtlijnen controle door de hoofdbehandelaar (of indicatiesteller) of huisarts aan nadat een patiënt langdurig antistolling dient te gaan gebruiken? Zo ja, a. welke frequentie van evaluatiemomenten bevelen de richtlijnen? b. bij welke zorgprofessional dienen deze dit plaats te vinden (2e lijn, huisarts)? c. wat bevelen de richtlijnen aan over wat er precies gecontroleerd en besproken dient te worden tijdens deze controles/ evaluaties? d. hanteren de richtlijnen beslisregels of criteria (t.a.v. bloedings- en tromboserisico) voor het bepalen van de verdere behandelduur? Zo ja, welke?***

| | ESC-LE, 2019 | ESC-DVT, 2017 | ACCP, 2016 | NIV, 2016 | NICE, 2015 |
|---|---|---|---|---|---|
| Frequentie/ zorgverlener | De richtlijn beveelt evaluatiemomenten aan, frequentie niet specifiek benoemd. | Ten minste jaarlijks. | Bij patiënten met langdurig gebruik van anticoagulantia het gebruik periodiek evalueren, bijvoorbeeld jaarlijks. | De behandeling jaarlijks heroverwegen. | Jaarlijks het risico op trombose en bloedingen evalueren. |
| Inhoud controle | Tolerantie van medicatie<br>Therapietrouw<br>Lever- en nierfunctie<br>Bloedingsrisico | Benefit/risk balans<br>Therapietrouw<br>Noodzaak tot aanpassing antistolling (nierfalen, veranderingen lichaamsgewicht, zwangerschap) | Niet benoemd. | Herhalen van de afweging tussen bloedingsrisico en het verlagen van het recidief tromboserisico van een verlengde behandeling. Hierbij dient de patiënt nadrukkelijk betrokken te worden. | De voor- en nadelen worden besproken ten aanzien van continuering VKA. Het bloedingsrisico en tromboserisico herzien en bespreken. |
| Beslisregels/ criteria behandelduur | Verschilt niet met het bepalen van het tromboserisico en bloedingsrisico zoals eerder genoemd in tabel E4. Alle richtlijnen benoemen dat het bloedingsrisico moet worden afgezet tegen het tromboserisico. | | | | |

## Tabel F2. Gezamenlijke besluitvorming

***Uitgangsvraag: doen de richtlijnen aanbevelingen over (de momenten waarop) gezamenlijke besluitvorming met de patiënt moet plaatsvinden?***
*NB. Dit item is benoemd onder het kopje 'Jaarlijkse evaluatie en voortzetting antistollingsbehandeling, daarom is specifiek gekeken of de richtlijn aanbevelingen geeft voor gezamenlijke besluitvorming met de patiënt bij voortzetting van de antistollingsbehandeling.*

| ESC-LE, 2019 | NIV, 2016 | NICE, 2015 |
|---|---|---|
| Alleen benoemd dat bij bepalen van de behandelduur noemt de richtlijn dat het betrekken van de patiënt bij de besluitvorming cruciaal is voor therapietrouw. | De beslissing om de behandeling te verlengen moet in samenspraak met de patiënt worden genomen. De NIV-richtlijn heeft een consultkaart ter ondersteuning van gezamenlijke besluitvorming. | Bij verlengen van de behandeling met patiënt de voor- en nadelen bespreken. |

## Tabel F3. Verlagen van de dosering

***Uitgangsvraag: benoemen de richtlijnen dat verlagen van de dosering van DOAC's bij langdurig gebruik gerechtvaardigd is? Zo ja, a. Op basis van welke criteria/ bij welke doelgroep is verlaging van de dosering gerechtvaardigd?***

| ESC-LE, 2019 | ESC-DVT, 2017 | ACCP, 2016 | NIV, 2016 |
|---|---|---|---|
| Bij verlenging van de antistolling na 6 maanden verlaging dosering overwegen bij apixaban (2 dd 2,5 mg) en rivaroxaban (1 dd 10 mg) bij patiënten zonder kanker. | De richtlijn geeft in een figuur aan dat apixaban als 2 dd 2,5 mg gedoseerd kan worden na 6 maanden (figuur 3).<br><br><u>Zwangerschap</u><br>Het is nog onduidelijk of een initiële volledige dosis LMWH verlaagd kan worden tijdens de zwangerschap voor secundaire preventie van VTE.<br>De richtlijn geeft aan dat gedurende zwangerschap het verlagen van de dosering overwogen kan worden bij:<br>- hoog bloedingsrisico<br>- osteoporose<br>- laag risico op herhaalde DVT<br>Er is onvoldoende bewijs om één- of tweemaaldaags LMWH aan te bevelen, maar tweemaal daags is perinataal mogelijk meer geschikt om hoge anti-Xa-spiegels te vermijden tijdens de bevalling. | Als apixaban 2 dd 5 mg gebruikt wordt, voor de verlengde behandeling een lagere dosering van 2 dd 2,5 mg gebruiken. | Bij apixaban de dosering na 6 maanden halveren van 2 dd 5 mg naar 2 dd 2,5 mg. Geen verdere criteria benoemd. Voor de andere DOAC's is verlagen van de initiële dosering niet onderzocht. |

# Bijlage G Aanbevelingen begeleiding (rest)klachten

## Tabel G1. Diagnostiek bij (rest)klachten

***Uitgangsvraag: doen de richtlijnen aanbevelingen omtrent diagnostiek naar fysieke (rest)klachten? Zo ja, welke diagnostiek wordt aanbevolen en wanneer?***

| ESC-LE, 2019 | ESC-DVT, 2017 | NHG, 2017 |
|---|---|---|
| De richtlijn hanteert een follow-upstrategie (zie figuur 8 van de richtlijn) bij alle patiënten met acute longembolie. Na 3 tot 6 maanden de mate van dyspneu en/of functionele beperkingen bepalen.<br><br>Bij aanwezigheid dyspneu/beperkingen: TTE om de waarschijnlijkheid van pulmonaire hypertensie te bepalen.<br>Bij asymptomatische patiënten met 1 of meer risicofactoren voor CTEPH*: TTE overwegen.<br><br>Uitkomst TTE:<br>Hoge waarschijnlijkheid op PH→V/Q Scan.<br>Gemiddelde waarschijnlijkheid op PH→aanvullend onderzoek:<br>• NT-proBNP<br>• risicofactoren voor CTEPH<br>• CPET<br><br>Komen uit het aanvullend onderzoek 1 of meer aanwijzingen voor PH→V/Q Scan | De richtlijn benoemt dat de Villalta score als hulpmiddel gebruikt kan worden bij het diagnosticeren van PTS (en evaluatie van behandeling). De richtlijn doet hierover echter geen specifieke aanbevelingen. | Deze diagnose zal de huisarts meestal zelf kunnen stellen op klinische gronden. Het gebruik van een scoringssysteem heeft volgens NHG geen toegevoegde waarde. Verder geen aanbeveling over welke diagnostiek en wanneer. |

*Afkortingen: CPET: cardiopulmonaire excercise test; CTEPH: pulmonaire hypertensive; PTS: posttrombotisch syndroom; TTE: transthoracale echocardiografie; V/Q Scan: ventilatie-perfusiescan*

**Risicofactoren: ventriculo-atriale shunt, geïnfecteerde intraveneuze lijnen of pacemakers, splenectomie of kanker in de voorgeschiedenis, stoornissen met trombofilie (in het bijzonder antifosfolipiden antilichaam syndroom en hoge spiegels van stollingsfactor VIII) , bloedgroep: non-O, hypothyreoïdie behandeld met schildklierhormonen, myeloproliferatieve aandoeningen, inflammatoire darmziekten en chronische osteomyelitis*

## Tabel G2. Behandeling, begeleiding en verwijzing bij fysieke (rest)klachten

***Uitgangsvraag: doen de richtlijnen aanbevelingen omtrent de behandeling van, of begeleiding of verwijzing bij, fysieke (rest)klachten met of zonder een aantoonbare pathofysiologische basis? Zo ja, welke? Doen de richtlijnen aanbevelingen omtrent de behandeling van, of begeleiding of verwijzing bij, psychische klachten, waaronder angst? Zo ja, welke? Doen de richtlijnen aanbevelingen over naar welke zorgprofessional er verwezen dient te worden bij hoog-complexe problematiek?***

De richtlijnen geven geen aanbevelingen omtrent de behandeling van, of begeleiding of verwijzing bij, psychische klachten, waaronder angst.

| | ESC-LE, 2019 | ESC-DVT, 2017 | ACCP, 2016 | NHG, 2017 |
|---|---|---|---|---|
| Fysieke (rest)klachten met patho-fysiologische basis | Ja, verwijzing naar PH/CTEPH expertisecentrum als er diagnostische aanwijzingen zijn voor pulmonale hypertensie op de V/Q Scan. | Endovasculaire rekanalisatie kan overwogen worden bij patiënten met een chronische veneuze occlusie klasse CEAP 4–6*. | Ja, beoordeling door een gespecialiseerd team voor CTEPH.<br>Bij door het gespecialiseerde team geselecteerde patiënten: PEA voorkeur boven het niet verrichten van deze ingreep.<br>Patiënten die niet in aanmerking komen voor PEA: andere mechanische of farmacologische interventies gericht op het verlagen van de druk in de longslagader. Er wordt niet nader benoemd om welke interventies het gaat. | Rutoside, steunkousen en uitwendige compressie-apparaten ter behandeling van het PTS worden niet geadviseerd. |
| Fysieke (rest)klachten zonder patho-fysiologische basis | Bij restklachten zonder diagnostische aanwijzingen op de V/Q Scan: zoek een alternatief voor dyspneu en/of veelvoorkomende oorzaken van PH. Overweeg een CPET (afwijkingen zijn een reden voor controlebezoeken en kunnen beleid bepalen, zoals revalidatie. CPET kan bij patiënten met CTEPH en cardiale en/of pulmonale comorbiditeit bepalen welke factor de meeste beperkingen geeft, zodat prioritering in de behandeling kan plaatsvinden). | Niet beschreven. | Niet beschreven. | Niet beschreven. |
| Verwijzing hoog-complexe | Naar een expertisecentrum PH/CTEPH. | Niet beschreven. | Gespecialiseerd team voor CTEPH. | Niet beschreven. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| problematiek | | | | |

*Afkortingen: CPET: cardiopulmonaire excercise test; CTEPH: pulmonaire hypertensive; PEA: pulmonale endarteriëctomie; PH: pulmonale hypertensie.*

** C4: Spataderen met trofische huidlaesies, C4a: Pigmentatie, purpura, eczeem, C4b: Lipodermatosclerosis, atrophie blanche, C5: Genezen veneus ulcus, C6: Actief veneus ulcus*

## Tabel G3. Patiëntinformatie

***Uitgangsvraag: doen de richtlijnen aanbevelingen over het verstrekken van patiëntinformatie of verwijzingen naar een website?***

| NIV, 2016 | NHG, 2017 | NICE, 2015 |
|---|---|---|
| De richtlijn doet geen specifieke aanbevelingen. Wel heeft de richtlijn in de inleiding een kopje 'Patiënten' met uitleg over de richtlijn en trombose. Daarin wordt benoemd dat een consultkaart is ontwikkeld als bijlage bij de richtlijn waarop meer informatie staat over antitrombotisch beleid. Bovendien wordt ook verwezen naar Thuisarts en de website van de Trombosestichting. | Verwijzing naar de website Thuisarts.<br><br>Deze patiëntinformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard. | Aanbeveling om patiënten schriftelijk en mondeling informatie te geven over:<br>- hoe de anticoagulantia te gebruiken<br>- behandelduur anticoagulantia<br>- mogelijke bijwerkingen anticoagulantia en wat te doen als ze optreden<br>- effecten van andere medicatie, voedsel en alcohol op orale anticoagulantia<br>- monitoring van anticoagulantia<br>- hoe anticoagulantia de behandeling bij de tandarts kunnen beïnvloeden<br>- hoe omgaan met anticoagulantia bij zwangerschap of plannen van een zwangerschap<br>- hoe anticoagulantia activiteiten als sport en reizen beïnvloeden<br>- wanneer en hoe medische hulp inschakelen |

## Tabel G4. Uitgangsecho bij DVT

***Uitgangsvraag: Doen de richtlijnen aanbevelingen over het uitvoeren van een uitgangsecho (herhaling van echografisch onderzoek van het aangedane been nadat de initiële behandeling afgerond is)? Zo ja, a. Wordt er onderscheid gemaakt tussen mensen die langdurig antistolling (gaan) gebruiken en mensen die mogen stoppen met hun antistollingsmedicatie nadat de initiële behandeling afgerond is? b. Wordt er een tijdspad/window-of-time genoemd? c. Wordt de echografie-techniek beschreven?***

| | ESC-DVT, 2017 |
|---|---|
| Onderscheid tussen langdurig antistolling en stoppen antistolling | Alleen benoemd bij stoppen antistolling |
| Tijdspad/window-of-time | Niet benoemd |
| Echografie-techniek? | Veneuze echografie |

# Bijlage H Aanbevelingen opname bij acute longembolie

## Tabel H1. Klinische beslisregels

| PESI-beslisregel (original) [46] | sPESI-beslisregel (simplified) [47] | Hestia-beslisregel [45] |
|---|---|---|
| • Age (Age in years)<br>• Male sex (+ 10 points)<br>• Cancer (+ 300 points)<br>• Chronic heart failure (+ 10 points)<br>• Chronic pulmonary disease (+ 10 points)<br>• Pulse rate ≥ 100 b.p.m. (+ 20 points)<br>• Systolic blood pressure 30 breaths per minute (+ 20 points)<br>• Temperature < 36 (+20 points)<br>• Altered mental satuts (+60 points)<br>• Arterial oxyheamoglobin saturation <90% (+20 points)<br><br>Class I < 65 points<br>*Very low 30-day mortality (risk: 0-1.6%)*<br><br>Class II: 66-85 points<br>*Low mortality risk (risk: 1.7-3.5%)*<br><br>Class III: 86-105 points<br>*Moderate mortality (risk: 4.0-11.4%)*<br><br>Class IV: 106-125 points<br>*High mortality risk (risk: 4.0-11.4%)*<br><br>Class V: > 125 points<br>*Very high morality (risk: 10.0-24.5%)* | • Age > 80 years (1)<br>x<br>• Cancer (1)<br>• Chronic heart failure 1)<br>• Chronic pulmonary disease (1)<br>• Pulse rate ≥ 100 b.p.m. (1)<br>x<br><br>x<br>x<br>• Arterial oxyheamoglobin saturation < 90% 1)<br><br>0 punten:<br>*Very low 30-day mortality 1.0% [95%CI: 0.0-2.1%]*<br><br>> 1 punten:<br>*30-day mortality 10.9% [95%CI: 8.5-13.2%]* | **Exclusiecriteria voor thuisbehandeling**:<br>• Is de patiënt hemodynamisch instabiel?*<br>• Is trombolyse of embolectomie nodig?<br>• Heeft de patiënt ernstige pijn waarvoor i.v.-pijnmedicatie nodig is?<br>• Is zuurstofsuppletie nodig om de zuurstofsaturatie >90% te houden?<br>• Is longembolie gediagnosticeerd tijdens therapeutische antistollingsbehandeling?<br>• Is er een actieve bloeding of hoog risico op bloeding?**<br>• Is er een medische of sociale reden voor ziekenhuisopname voor meer dan 24 uur (bijvoorbeeld infectie, maligniteit, geen mantelzorg)?<br>• Is de creatinineklaring minder dan 30 ml/min?***<br>• Heeft de patiënt ernstig leverfalen?**** Is de patiënt zwanger?<br><br>Indien één van deze vragen met JA wordt beantwoord, komt de patiënt NIET in aanmerking voor thuisbehandeling.<br><br>** Volgens deze criteria in combinatie met het oordeel van de arts: systolische bloeddruk 100 slagen per minuut; klinische conditie waarbij opname op de intensive care geïndiceerd is.*<br>*** Gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 14 dagen, recent herseninfarct (180 mm Hg of diastolische bloeddruk >110 mm Hg).*<br>**** Berekende creatinineklaring volgens de Cockroft-Gault formule.*<br>***** Volgens het oordeel van de arts.* |

## Tabel H2. Opname acute longembolie / thuisbehandeling

***Uitgangsvraag: Doen de richtlijnen expliciete uitspraken of aanbevelingen over het beleid t.a.v. opname in het ziekenhuis direct na het vaststellen van de diagnose (acute) longembolie? Zo ja, a. Wordt de optie van thuisbehandeling besproken (niet-opnemen)? Zo ja, b. Wordt er een aanbeveling gedaan hoe bepaald moet worden welke patiënten (met een acute longembolie) veilig thuis behandeld kunnen worden? Zo ja, c. Wordt er een klinische beslisregel aanbevolen? Zo ja, d. Welke? (bijvoorbeeld: Hestia criteria, [s]PESI score)***

| | ESC-LE, 2019 | ACCP, 2016 | NIV, 2016 |
|---|---|---|---|
| Aanbeveling omtrent opname ziekenhuis | Patiënten met hemodynamische instabiliteit (hoog risico): ziekenhuisopname (reperfusietherapie en hemodynamische ondersteuning)<br><br>Patiënten zonder hemodynamische instabiliteit, bepaal:<br>1. Klinische tekenen van longembolie hevigheid.<br>• PESI Class III-IV<br>• sPESI ≥ 1<br>• (*Alternatief)* Hestia: ≥ 1<br>2. Rechterventrikeldisfunctie op TTE of CTPA<br><br>Indien 1 OF 2 aanwezig: Troponin test.<br>• Troponine test positief + Rechter ventrikel disfunctie (gemiddeld-hoog risico): Monitoring en reperfusie therapie bij achteruitgang<br>• Troponine test negatief (gemiddeld-laag risico): ziekenhuisopname<br><br>Indien 1 & 2 beide niet aanwezig (laag risico) check of onderstaande van toepassing is:<br>• Geen andere reden voor ziekenhuisopname;<br>• Familie en sociale support aanwezig<br>• Voldoende beschikbaarheid van medische zorg.<br><br>Indien een van deze niet waar: ziekenhuis opname;<br>Indien allen waar: vroegtijdig met ontslag en verder thuis behandeling | De richtlijn doet een aanbeveling over thuisbehandeling en daarmee indirect over ziekenhuisopname. T.a.v. thuisbehandeling: patiënten met een laag-risico longembolie en adequate thuisomstandigheden kunnen thuis behandeld worden of in aanmerking komen voor vroeg ontslag in plaats van standaard-ontslag na 5 dagen. | Ziekenhuisopname geïndiceerd indien de patiënt voldoet aan een of meer van de Hestia-beslisregel.<br><br>Patiënten met acute longembolie met laag risico: thuis behandelen of binnen 24 uur vervroegd naar huis zenden mits goede ambulante behandeling en antistolling kan worden aangeboden en als aan geen van onderstaande criteria wordt voldaan: |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Bespreking thuisbehandeling | Patiënten moeten voldoen aan 3 criteria:<br>1. risico op vroege LE-gerelateerde sterfte of ernstige complicaties is laag (*PESI, sPESI of Hesti-beslisregel)*<br>2. geen ernstige comorbiditeit of belastende condities waarvoor ziekenhuisopname nodig is *(PESI, sPESI of Hestia-beslisregel)*<br>*3. voldoende zorg en antistolling* buiten het ziekenhuis mogelijk, overweging van therapietrouw, mogelijkheden van plaatselijke gezondheidszorg en sociale infrastructuur. *(Hestia-beslisregel of aanvullende vragen bij PESI/sPESI)* | De richtlijn benoemt een aantal criteria waaraan moet voldaan worden:<br>1. klinisch stabiel met een goede cardiopulmonale reserve<br>2. geen contra-indicaties<br>3. naar verwachting therapietrouw<br>4. de patiënt voelt zich goed genoeg | Aan onderstaande criteria moet worden voldaan:<br><br>1. hemodynamisch instabiliteit;<br>2. noodzaak voor trombolyse of embolectomie;<br>3. actieve bloeding of hoog risico van bloeding (zie tabel bloedingsrisico in module “Continueren antistolling”);<br>4. hypoxemie met noodzaak van zuurstoftoediening;<br>5. diagnose longembolie tijdens al bestaande antistollingsbehandeling vastgesteld;<br>6. noodzaak van intraveneuze pijnmedicatie;<br>7. trombocytopenie;<br>8. ernstige lever insufficiëntie;<br>9. ernstige nierinsufficiëntie;<br>10. ontbreken van goede opvang thuis en goede toegang tot medische zorg;<br>11. zwangerschap. |
| Klinische beslisregel | Ja, PESI of sPESI of als alternatief Hestia-beslisregel. | De richtlijn noemt PESI en sPESI, maar geeft aan dat dit puur een hulpmiddel is. De patiënt hoeft geen vooraf bepaalde score te hebben om in aanmerking te komen voor thuisbehandeling. | Hestia-beslisregel |

*Afkortingen: CTPA: CT pulmonalisangiografie; TTE: transthoracaal echocardiogram.*