



RIZIV

Consensusvergadering RIZIV - 21 november 2013

Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën



SAMENVATTING VAN HET
LITERATUURONDERZOEK

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

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

Systematisch onderzoek naar
de gegevens in de
wetenschappelijke literatuur:

syntheserapport

Consensusvergadering
21 november 2013
Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)
Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door vzw Farmaka asbl en werd opgevolgd door een leescommissie.

Onderzoekers

Hera Decat MD, *vzw Farmaka asbl*
Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*
Hilde Habraken Lic, *vzw Farmaka asbl*
Thérèse Leroy Lic, *vzw Farmaka asbl*
Karijn Van den Maagdenberg, Dr. Ir., *vzw Farmaka asbl*
Gerben Vandermeiren MD, *vzw Farmaka asbl*
Sofie Wouters Lic, *vzw Farmaka asbl*

Leescommissie

Henrard Gilles, MD, ULg, Liège
Haentjens Patrick, MD, PhD, VUB, Brussel
Van Meerhaeghe Alain, MD, CHU, Charleroi
Verhoeven Veronique, MD, PhD, UA, Antwerpen

Secretariaat en informatica

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Vertaling

Miles NV
Sophie Vanderdonck *vzw Farmaka asbl*

INHOUDSTAFEL

AFKORTINGEN	5
1 METHODOLOGIE	7
1.1 INLEIDING EN VRAAGSTELLING	7
1.1.1 <i>Juryvragen</i>	7
1.1.2 <i>Opdracht literatuurgroep</i>	9
1.1.2.1 Onderzoekspopulaties.....	9
1.1.2.2 Interventies	10
1.1.2.3 Vergelijkingen.....	10
1.1.2.4 Eindpunten	11
1.1.2.5 Studiecriteriën	12
1.1.2.6 Richtlijnen.....	12
1.2 ZOEKSTRATEGIE.....	13
1.2.1 <i>Principes systematische zoekstrategie</i>	13
1.2.2 <i>Details zoekstrategie</i>	14
1.3 SELECTIEPROCEDURE	15
1.4 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENCE.....	16
1.5 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN	20
1.6 INTERPRETATIE VAN DE EINDPUNTEN IN DE TABELLEN.....	20
2 KRITISCHE BESCHOUWINGEN VAN DE BIBLIOGRAFIEGROEP EN HET LEESCOMITÉ	23
3 RICHTLIJNEN	27
3.1 SELECTIECRITERIA VOOR DE RICHTLIJNEN	27
3.2 GESELECTEERDE RICHTLIJNEN	27
3.3 SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN.....	29
3.4 BESPREKING EN CONCLUSIES UIT RICHTLIJNEN.....	29
3.4.1 <i>Risicofactoren DVT en PE</i>	29
3.4.2 <i>Diagnose van DVT en PE</i>	33
3.4.2.1 Risicoscores	33
3.4.3 <i>Behandeling van DVT en PE</i>	46
3.4.4 <i>Preventie van VTE postoperatief of bij immobilisatie</i>	48
3.4.4.1 Majeure orthopedische chirurgie	48
3.4.4.2 Andere majeure chirurgie (niet-orthopedisch, niet-oncologisch)	49
3.4.4.3 Arthroscopie van de knie.....	50
3.4.4.4 Gipsimmobilisatie	50
3.4.4.5 Medische patiënt.....	50
3.4.4.6 Lange-afstandsreizen.....	51
3.4.4.7 Preventie van VTE bij kanker	51
4 SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: BEHANDELING VAN VENEUZE TROMBO-EMBOLIE	53
4.1 INITIËLE BEHANDELING VAN VENEUZE TROMBO-EMBOLIE	55
4.1.1 <i>Antistolling versus placebo als initiële behandeling</i>	55
4.1.2 <i>Antistolling versus antistolling bij de initiële behandeling</i>	55
4.1.3 <i>Duur van initiële behandeling</i>	55
4.2 INITIËLE BEHANDELING EN LANGETERMIJNBEHANDELING IN DE PREVENTIE VAN RECIDIVERENDE VENEUZE TROMBO-EMBOLIE	56
4.2.1 <i>Nieuwe anticoagulantia versus standaardbehandeling</i>	56
4.2.1.1 Rivaroxaban versus enoxaparine gevolgd door een vitamine K antagonist bij patiënten met VTE.....	56
4.2.1.2 Apixaban versus enoxaparin gevolgd door een vitamine K antagonist bij symptomatic VTE.....	58

4.2.2	<i>Farmacologische behandeling (+ compressiekousen) versus geen behandeling (+ compressiekousen)</i>	60
4.2.2.1	Nadroparine+ elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen bij kuitspiervene trombose	60
4.3	LANGETERMIJNBEHANDELING IN DE PREVENTIE VAN RECIDIVERENDE VENEUZE TROMBO-EMBOLIE.....	61
4.3.1	<i>Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K antagonist</i>	61
4.3.2	<i>Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K antagonist bij patiënten met kanker</i>	63
4.3.3	<i>Dabigatran versus vitamine K antagonist na 10d initiële behandeling</i>	64
4.3.4	<i>Dabigatran versus vitamine K antagonist na 10d initiële behandeling bij patiënten met kanker</i> ..	66
4.3.5	<i>Dabigatran versus vitamine K antagonist na minstens 3 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia</i>	67
4.4	DUUR VAN DE LANGETERMIJNBEHANDELING	69
4.4.1	<i>6 maand behandeling versus 3 maand behandeling</i>	69
4.4.2	<i>Langere duur versus kortere duur behandeling</i>	70
4.4.3	<i>Dabigatran versus placebo na minstens 6 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia</i>	72
4.4.4	<i>Apixaban versus placebo na minstens 6 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia</i> ...	74
4.4.5	<i>Rivaroxaban versus placebo na minstens 6 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia</i>	76
4.4.6	<i>Lage dosis aspirine versus placebo na langetermijnbehandeling met anticoagulantia</i>	77
4.5	AMBULANTE BEHANDELING VERSUS BEHANDELING TIJDENS ZIEKENHUISOPNAME VAN VTE.....	79
4.5.1	<i>Thuisbehandeling versus ziekenhuisbehandeling van diepe veneuze trombose</i>	79
4.5.2	<i>Thuisbehandeling (vroeg ontslag) versus ziekenhuisbehandeling voor longembolie</i>	80
4.6	PREVENTIE VAN POSTTROMBOTISCH SYNDROOM.....	82
4.6.1	<i>Elastische compressiekousen versus geen elastische compressiekousen</i>	82
4.6.2	<i>Compressiekousen versus geen compressiekousen, na 6 maanden farmacologische behandeling + compressiekousen</i>	83
4.6.3	<i>Lange compressiekousen (tot op het dijbeen) versus korte compressiekousen (tot onder de knie)</i>	84
5	SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: TROMBOPROFYLAXE BIJ MAJEURE HEUPCHIRURGIE	85
5.1	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS PLACEBO BIJ ELECTIEVE HEUP CHIRURGIE	87
5.1.1	<i>UFH vs placebo bij electieve heupchirurgie</i>	87
5.1.2	<i>LMWH vs placebo bij electieve heupartroplastie</i>	89
5.2	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS GEEN TROMBOPROFYLAXE BIJ CHIRURGIE VOOR HEUPFRACTUUR	90
5.2.1	<i>UFH versus geen tromboprofylaxe bij chirurgie voor heupfractuur</i>	90
5.2.2	<i>LMWH versus placebo bij chirurgie voor heupfractuur</i>	92
5.2.3	<i>Vitamine K antagonist versus geen tromboprofylaxe bij chirurgie voor heupfractuur</i>	93
5.3	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS FARMACOLOGISCHE BEHANDELING IN DE TROMBOPROFYLAXE BIJ ELECTIEVE HEUPARTROPLASTIE.....	95
5.3.1	<i>Vitamine K antagonist versus LMWH bij electieve heupartroplastie</i>	95
5.3.2	<i>Dabigatran versus enoxaparine bij electieve heupartroplastie</i>	96
5.3.3	<i>Apixaban versus enoxaparine bij electieve heupartroplastie</i>	99
5.3.4	<i>Rivaroxaban versus enoxaparine bij electieve heupartroplastie</i>	101
5.3.5	<i>Langere duur Rivaroxaban versus korte duur enoxaparine bij electieve heupartroplastie</i>	103
5.3.6	<i>Aspirine versus dalteparine na initiëel 10 dagen dalteparine voor langdurige tromboprofylaxe bij electieve heupartroplastie</i>	105
5.4	FARMACOLOGISCHE EN MECHANISCHE PROFYLAXE VERSUS MECHANISCHE PROFYLAXE BIJ ELECTIEVE HEUPCHIRURGIE .	106
5.4.1	<i>LMWH + elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen bij electieve heupartroplastie</i>	106
5.5	DUUR VAN TROMBOPROFYLAXE BIJ ELECTIEVE HEUPARTROPLASTIE	107
5.5.1	<i>LMWH na ontslag versus placebo bij patiënten met electieve heupartroplastie</i>	107

5.5.2	<i>Langduriger warfarine versus warfarin tot ontslag bij electieve heupartroplastie</i>	108
6	SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: TROMBOPROFYLAXE BIJ ELECTIEVE KNIETROPLASTIE	109
6.1	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS PLACEBO IN DE TROMBOPROFYLAXE BIJ ELECTIEVE KNIETROPLASTIE.....	111
6.1.1	<i>LMWH versus placebo of geen profylaxe bij electieve knieatroplastie</i>	111
6.2	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS ELASTISCHE COMPRESSIEKOUSEN ALS TROMBOPROFYLAXE BIJ ELECTIEVE KNIETROPLASTIE.....	113
6.2.1	<i>Enoxaparine versus elastische compressiekousen bij electieve knieatroplastie</i>	113
6.3	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS FARMACOLOGISCHE BEHANDELING ALS TROMBOPROFYLAXE BIJ ELECTIEVE KNIETROPLASTIE.....	114
6.3.1	<i>Vitamine K antagonist versus LMWH bij electieve knieatroplastie</i>	114
6.3.2	<i>Dabigatran versus enoxaparine bij electieve knieatroplastie</i>	115
6.3.3	<i>Apixaban versus enoxaparine bij electieve knieatroplastie</i>	119
6.3.4	<i>Rivaroxaban versus enoxaparin bij electieve bij electieve knieatroplastie</i>	122
6.4	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING PLUS ELASTISCHE COMPRESSIEKOUSEN VERSUS ELASTISCHE COMPRESSIEKOUSEN ALS TROMBOPROFYLAXE BIJ ELECTIEVE KNIETROPLASTIE	126
6.4.1	<i>Enoxaparine + elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen bij electieve knieatroplastie</i>	126
6.5	DUUR VAN TROMBOPROFYLAXE BIJ ELECTIEVE KNIETROPLASTIE	128
6.5.1	<i>LMWH or UFH na ontslag versus geen tromboprofylaxe in elective knee replacement</i>	128
6.6	META-ANALYSES DIE NIEUWE ANTICOAGULANTIA VERGELIJKEN MET ENOXAPARINE BIJ HEELKUNDE VOOR KNIIE- OF HEUPPROTHESE	130
7	SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: TROMBOPROFYLAXE IN MINEURE ORTHOPEDISCHE CHIRURGIE OF GIPSIMMOBILISATIE	131
7.1	TROMBOPROFYLAXE BIJ ARTROSCOPIE VAN DE KNIIE	133
7.1.1	<i>LMWH versus geen tromboprofylaxe bij artroscopie van de knie</i>	133
7.1.2	<i>Elastische compressiekousen versus LMWH bij artroscopie van de knie</i>	135
7.1.3	<i>Langere duur versus korte duur tromboprofylaxe bij artroscopie van de knie</i>	137
7.2	THROMBOPROPHYLAXIS IN PLASTER CAST OR ORTHOSIS	139
7.2.1	<i>LMWH versus geen tromboprofylaxe bij gipsimmobilisatie van het onderste lidmaat</i>	139
7.2.2	<i>Langere duur versus korte duur tromboprofylaxe bij gipsimmobilisatie van het onderste lidmaat</i> 141	
8	SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: TROMBOPROFYLAXE BIJ ALGEMENE HEELKUNDE	143
8.1	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS PLACEBO ALS TROMBOPROFYLAXE BIJ ALGEMENE HEELKUNDE	145
8.1.1	<i>UFH versus placebo bij algemene heekunde</i>	145
8.1.2	<i>LMWH versus placebo bij algemene heekunde</i>	147
8.2	DUUR VAN TROMBOPROFYLAXE IN ALGEMENE HEELKUNDE.....	148
8.2.1	<i>Langere duur tromboprofylaxe versus korte duur bij abdominale of pelvische heekunde</i>	148
8.2.2	<i>Langere duur tromboprofylaxe versus korte duur bij patiënten met kanker die heekunde ondergaan</i>	150
9	SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: TROMBOPROFYLAXE BIJ MEDISCHE PATIËNTEN / IMMOBILISATIE	151
9.1	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS PLACEBO ALS TROMBOPROFYLAXE BIJ MEDISCHE PATIËNTEN.....	153
9.1.1	<i>Heparine versus geen heparine bij de algemene medische patiënt (niet CVA)</i>	153
9.1.2	<i>Heparine versus geen heparine bij patiënten met CVA</i>	155
9.2	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS FARMACOLOGISCHE BEHANDELING ALS TROMBOPROFYLAXE BIJ MEDISCHE PATIËNTEN	157

9.2.1	<i>Langere duur apixaban versus korte duur enoxaparine bij medische patiënten</i>	157
9.2.2	<i>Langere duur rivaroxaban versus korte duur enoxaparine bij medische patiënten</i>	159
9.2.3	<i>Tinzaparine versus aspirine bij acuut ischemisch CVA</i>	161
9.3	DUUR VAN TROMBOPROFYLAXE BIJ MEDISCHE PATIËNTEN	163
9.3.1	<i>Langere duur versus korte duur tromboprofylaxe bij medische patiënten</i>	163
9.4	TROMBOPROFYLAXE BIJ REIZEN MET LANGDURIGE IMMOBILISATIE	165
10	SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN: TROMBOPROFYLAXE BIJ PATIËNTEN MET KANKER	167
10.1	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS PLACEBO ALS TROMBOPROFYLAXE BIJ PATIËNTEN MET KANKER	169
10.1.1	<i>Heparine versus placebo bij patiënten met kanker (zonder andere indicatie voor anticoagulatie)</i> 169	
10.1.2	<i>LMWH versus placebo bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen</i>	170
10.1.3	<i>Vitamine K antagonist versus placebo bij patiënten met kanker (zonder andere indicatie voor anticoagulatie)</i>	172
10.1.4	<i>Vitamine K antagonist versus placebo bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen</i> 173	
10.2	FARMACOLOGISCHE BEHANDELING VERSUS FARMACOLOGISCHE BEHANDELING ALS TROMBOPROFYLAXE BIJ PATIËNTEN MET KANKER	174
10.2.1	<i>LMWH versus vitamine K antagonist bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen</i> 174	
10.2.2	<i>LMWH versus lage dosis aspirine bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen</i>	176
10.2.3	<i>Vitamine K antagonist versus lage dosis aspirine bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen</i>	178
11	ONGEWENSTE EFFECTEN	179
11.1	HEPARINES	180
11.1.1	<i>Niet-gefractioneerde heparines</i>	180
11.1.2	<i>Heparines met laag moleculair gewicht</i>	180
11.1.3	<i>Heparinoïden met laag moleculair gewicht</i>	180
11.2	VITAMINE K ANTAGONISTEN	181
11.3	TROMBINE INHIBITOREN.....	182
11.3.1	<i>Dabigatran</i>	182
11.4	FACTOR Xa INHIBITOREN	183
11.4.1	<i>Fondaparinux</i>	183
11.4.2	<i>Apixaban</i>	183
11.4.3	<i>Rivaroxaban</i>	184
12	APPENDIX 1. KRITISCHE REFLECTIES: HISTORISCHE ACHTERGROND	185
12.1	BEHANDELING VAN VENEUZE TROMBO-EMBOLIE - PLACEBOGECONTROLEERDE STUDIES	185
12.2	NON-INFERIORITEITSSTUDIES	187
12.3	DE MODERNE DIAGNOSE VAN LONGEMBOLIE	190
13	REFERENTIES	193

Afkortingen

ACL: anterior cruciate ligament
AE: adverse events
ALT: alanine aminotransferase
AR: absolute risk
ARD absolute risk difference
ARI: absolute risk increase
ARR: absolute risk reduction
ASA: acetyl salicylic acid
AST: aspartate aminotransferase
AT: serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase.
BI: betrouwbaarheidsinterval
BID: twice daily
CES: compression elastic stocking
CI: confidence interval
CO: crossover RCT
DB: double blind
DUS: duplex ultrasound
DVT: deep vein thrombosis
ECK: elastische compressiekousen
GCK: graduele compressiekousen
GCS: graduated compression stockings
HIT: heparin induced thrombocytopenia
HR: hazard ratio
INR: international normalized ratio
IPC: intermittent pneumatic compression
ITT: intention-to-treat analysis
LE: longembolie
LMWH: low molecular weight heparin
MA: meta-analysis
n: number of patients
N: number of studies
NA: not applicable
NFH: niet gefractioneerde heparine
NR: not reported
NS: not statistically significant
NT: no statistical test
OA: oral anticoagulation
OL: open label
OR: odds ratio
PA: pulmonary angiogram
PE: pulmonary embolism

PG: parallel group RCT
PO: primary outcome
PP: per protocol analysis
PTS: post-thrombotic syndrome
QD: once daily
RCT: randomized controlled trial
RR: relative risk
SB: single blind
TEK: therapeutisch-elastische kousen
THA: total hip arthroplasty
THR: total hip replacement
TKA: total knee arthroplasty
TKR: total knee replacement
UFH: unfractionated heparin
ULN: upper limit of the normal range
VKA: vitamin K antagonists
VTE: venous thromboembolism

1 Methodologie

1.1 Inleiding en vraagstelling

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd in voorbereiding op de consensusvergadering over 'Preventie en behandeling van veneuze trombo-embolieën' die plaatsvindt op 21 november 2013.

1.1.1 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

Question – Vraag 1

Quels sont les facteurs de risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire?

Welke zijn de risicofactoren voor een diepe veneuze trombose en longembolie?

Question – Vraag 2

Comment pose-t-on le diagnostic de thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire en 2013 ?

Hoe wordt de diagnose van diepe veneuze trombose / longembolie in 2013 gesteld?

Question – Vraag 3

Quel est le traitement d'une thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire en première ligne de soins ?

Hoe wordt een diepe veneuze trombose / longembolie in de eerstelijnsgezondheidszorg behandeld?

- *quel est le traitement initial ?*
welke startbehandeling wordt toegepast?
- *quelle est la durée optimale du traitement initial?*
wat is de optimale duur van de startbehandeling?
- *quand faut-il hospitaliser ?*
wanneer moeten patiënten in het ziekenhuis worden opgenomen?
- *quel médicament utilise-t-on pour la prévention de la récurrence et pour quelle durée ?*
welk geneesmiddel wordt er gebruikt om een recidief te voorkomen en hoe lang?
- *comment faut-il prévenir ou traiter le syndrome postphlébitique ?*
hoe wordt het postflebitissyndroom voorkomen of behandeld?

Question – Vraag 4

Quand et comment traiter une thrombose veineuse superficielle?

Wanneer en hoe wordt een oppervlakkige veneuze trombose behandeld?

Question – Vraag 5

Quel est le traitement préventif après un premier évènement TEV ?

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

Quelle est sa durée ?

Wat is zijn duur?

Quel est le traitement préventif après récurrence(s) de TEV ?

Wat is de preventieve behandeling na herhaling(en) van VTE?

Quelle est sa durée ?

Wat is zijn duur?

Quel est le traitement d'un syndrome post-phlébitique ?

Wat is de behandeling van een postflebitissyndroom?

Question – Vraag 6

Un traitement préventif d'une TEV est-il indiqué en cas de :

Is een preventieve behandeling van een VTE aangewezen in geval van een:

- *chirurgie orthopédique majeure ?*
majeure orthopedische ingreep?
- *autre chirurgie majeure (non oncologique) ?*
andere majeure (niet-oncologische) ingreep?
- *arthroscopie du genou ?*
artroscopie van de knie?
- *immobilisation plâtrée ?*
immobilisatie met gipsverband?
- *alitement pour raison médicale ?*
bedrust om medische redenen?
- *voyage avec immobilisation prolongée ?*
reis met langdurige immobilisatie?

Quand et comment ?

Wanneer en hoe moet dit gebeuren?

Question – Vraag 7

Un traitement préventif d'une TEV est-il indiqué et si oui lequel

Is een preventieve behandeling van een VTE aangewezen en zo ja, welke:

- *en chirurgie oncologique ?*
in geval van oncologische heelkunde?
- *chez le patient oncologique hors chirurgie*
bij kankerpatiënten die niet heelkundig behandeld worden?

Pour quelle durée ?

Hoe lang wordt er behandeld?

Question – Vraag 8

Gestion d'un traitement anticoagulant / antithrombotique en première ligne de soins

Management van een behandeling met anticoagulantia / antitrombotische middelen in de eerstelijnsgezondheidszorg

- *interactions importantes, médicamenteuses et non médicamenteuses (listes de référence), y compris automédication ?*
ernstige medicamenteuze en niet-medicamenteuze interacties (referentielijsten), met inbegrip van zelfmedicatie?
- *arrêt en fonction de quels interventions chirurgicales et dans quel délai ?*
stopzetting in functie van welke heelkundige ingrepen en binnen welke termijn?
- *surveillance biologique nécessaire (initiale et termes à prévoir)*
de biologische parameters die moeten opgevolgd worden? (Wanneer starten en hoe lang opvolgen?)
- *quels facteurs / interventions pour améliorer l'observance thérapeutique et la sécurité d'emploi ?*
mogelijke factoren / interventies om de therapietrouw en de gebruiksveiligheid te verbeteren?

1.1.2 Opdracht literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgeleid:

- Bespreking van geselecteerde richtlijnen in verband met juryvragen nummer 1, 2, 3, 5 en 6.
- Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses en RCT's (en grote observationele studies voor zeldzame ongewenste effecten) van de volgende populaties, vergelijkingen en eindpunten:

1.1.2.1 Onderzoekspopulaties

De volgende populaties dienen te worden bestudeerd

1. Patiënten met VTE (DVT in onderste ledematen of longembolie) (Uitgesloten: DVT op andere plaatsen)	
2. Patiënten met risico op VTE, als gevolg van	
Chirurgische ingrepen	Zware orthopedische ingreep <ul style="list-style-type: none">• Electieve plaatsing heupprothese• Electieve plaatsing knieprothese• Heupfractuuroperatie
	Lichte orthopedische ingreep <ul style="list-style-type: none">• Artroscopie van de knie• Gipsverband onderste lidmaat (ook niet-operatief) (Uitgesloten: alle andere orthopedische ingrepen)
	Algemene chirurgie <ul style="list-style-type: none">• Gastro-intestinaal• Gynaecologisch• Laparoscopisch• Thoracaal• Urologisch Chirurgie bij kankerpatiënten (Uitgesloten: craniaal, wervelkolom, ingreep in dagkliniek, plastisch, NKO, oraal, maxillofaciaal, cardiaal, vaatchirurgie, keizersnede)
Medische aandoening (met immobilisatie)	<ul style="list-style-type: none">• Patiënt algemene geneeskunde• Beroerte• Kanker (Uitgesloten: acuut coronair syndroom, rugletsel, palliatieve zorg voor niet-kankerpatiënten, intensieve zorgen, zwangerschap, ernstig trauma)
Reis met langdurige immobilisatie	

1.1.2.2 Interventies

We bekijken enkel producten met een geregistreerde indicatie voor België. De lijst volgt hieronder:

Farmacologisch	
○ Anti-aggregantia	Acetylsalicylzuur
○ Anticoagulantia	
○ Heparine ○ Niet-gefractioneerde heparine (UFH) ○ Heparine met laag moleculair gewicht (LMWH)	Dalteparine Enoxaparine Nadroparine Tinzaparine
○ Vitamine K-antagonisten (VKA)	Acenocoumarol Fenprocoumon Warfarine
○ Trombine-inhibitoren	Dabigatran (nieuw anticoagulans)
○ Factor Xa-inhibitoren	Apixaban (nieuw anticoagulans) Rivaroxaban (nieuw anticoagulans) (uitgesloten: fondaparinux)
Niet-farmacologisch	
○ Graduele therapeutisch-elastische kousen (TEK) (Uitgesloten: andere compressie- of mobilisatiemiddelen, vena cavafilter)	

1.1.2.3 Vergelijkingen

De volgende vergelijkingen dienen vermeld te worden:

a. Patiënten met VTE

- Initiële behandeling
 - Farmacologische interventies

	Placebo	UFH	LMWH	VKA	Nieuw anticoagulans
UFH					
LMWH					
VKA					
Nieuw anticoagulans					

- Andere vergelijkingen
 - Ambulante zorg versus ziekenhuiszorg

- Langetermijnbehandeling (secundaire preventie)

- Farmacologische interventies

	Placebo	UFH	LMWH	VKA	Nieuw anticoagulans
UFH					
LMWH					
VKA					

Nieuw anticoagulans					
Anti-aggregantia					

- Andere vergelijkingen
 - Langere duur versus kortere duur
- Preventie van posttrombotisch syndroom
 - TEK versus geen TEK
 - Korte (onder de knie) TEK versus lange (tot op dijhoogte) TEK
 - Langere duur versus kortere duur voor dragen van TEK

b. Patiënten met risico op VTE

- Farmacologische en niet-farmacologische interventies

	Placebo	TEK	UFH	LMWH	VKA	Nieuw anticoagulans	ASA
UFH							
LMWH							
VKA							
Nieuw anticoagulans							
LMWH+TEK							
VKA+TEK							
Nieuw anticoagulans + TEK							
ASA							

- Andere vergelijkingen
 - Langetermijnbehandeling versus kortetermijnbehandeling

1.1.2.4 Eindpunten

De volgende eindpunten dienen te worden besproken:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mortaliteit (alle oorzaken) • Symptomatische/niet-symptomatische diepe veneuze trombose (DVT) • Symptomatische/niet-symptomatische longembolie • Ernstige bloedingen • Niet-ernstige bloedingen • Posttrombotisch syndroom (PTS) • Voorkeur patiënt, levenskwaliteit, gebruiksgemak |
|---|

1.1.2.5 Studiecriteri

- Werkzaamheid
 - o Design
 - RCT
 - Minstens enkelblind als blinding mogelijk is.
 - o Duur RCT: niet vermeld.
 - o Minimum aantal deelnemers: minimum 40 per studie-arm. Bij studies met meerdere studie-armen werd gekeken naar het aantal deelnemers in de vergelijkingen die relevant waren voor dit literatuuronderzoek.
 - o Fase III-studies (geen fase II-studies)

- Veiligheid:
 - o Informatie uit bovenstaande RCT's
 - o Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition), Martindale: The complete drug reference (36th edition), Farmacotherapeutisch Kompas
 - o Aanvullende informatie uit grote observationele studies.

1.1.2.6 Richtlijnen

Enkel richtlijnen die levels of evidence / recommendation geven moeten worden weerhouden.

Enkel richtlijnen vanaf 2009 komen in aanmerking.

Richtlijnen werden geselecteerd in samenspraak met het organisatiecomité o.b.v. relevantie voor de Belgische situatie.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

Er dient te worden aangegeven of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn/geëvalueerd zijn door andere paramedische beroepsgroepen (apothekers, verpleging,...) of door patiënten, en of deze richtlijnen zich richten naar deze groepen.

1.2 Zoekstrategie

1.2.1 Principes systematische zoekstrategie

Met behulp van een getrapte zoekstrategie is gezocht naar relevante literatuur.

- In eerste instantie zijn bronnen geraadpleegd die gebruik maken van gegevens uit systematische reviews, meta-analyses en oorspronkelijke studies en hierbij commentaar geven, zoals Clinical Evidence. Richtlijnen werden geraadpleegd om bijkomende relevante referenties op te zoeken.
- In een tweede stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library) die een antwoord bieden op de zoekvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een derde stap is systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en kleinere systematische reviews die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

De volgende *elektronische databanken* zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Verschillende andere bronnen werden handmatig geraadpleegd: relevante publicaties, indexen van tijdschriften beschikbaar in de bibliotheek van vzw Farmaka asbl, vooral de onafhankelijke tijdschriften die lid zijn van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals Geneesmiddelenbulletin (Nederland), Folia Pharmacotherapeutica (België), La Revue Prescrire (Frankrijk), Drug & Therapeutics Bulletin (UK), Therapeutics Letter (Canada), Geneesmiddelenbrief (België), Arzneimittelbrief (Duitsland),...

Guidelines zijn gezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) en op de website van CEBAM (www.cebam.be). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

1.2.2 Details zoekstrategie

De volgende systematische reviews of meta-analyses dienden als brondocument

- National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing Clinical Guideline Methods, evidence and recommendations. June 2012.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13767/59711/59711.pdf>
- National Clinical Guideline Centre - Acute and Chronic Conditions Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. Methods, evidence and guidance. 2010.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12695/47920/47920.pdf>

Om RCT's terug te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicaties, werd een zoekstrategie ontwikkeld in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

In sommige gevallen, waar de systematische reviews / meta-analyses niet volstonden (bvb niet gezocht voor alle producten), werden er ook bijkomende RCT's gezocht, die verschenen voor de zoekdatum van de systematische review.

De volgende zoekstring werd gebruikt:

```
((((Thromboembolism OR Thrombophlebitis OR Venous Thrombosis OR vein thrombosis[TIAB] OR dvt OR vte OR Pulmonary Emboli*) AND (Heparin* OR UFH OR LMWH OR dalteparin OR Enoxaparin OR nadroparin OR tinzaparin OR Danaparoid OR vitamin K antagonist* OR anticoagula* OR acenocoumarol OR phenprocoumon OR warfarin OR pentasaccharide* OR indirect factor Xa inhibit* OR direct thrombin inhibitor* OR dabigatran OR apixaban OR rivaroxaban) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2011"[PDat] : "2013/07/01"[PDat])) OR ((post-thrombotic syndrome OR postthrombotic syndrome) AND (prevention OR treatment) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2011"[PDat] : "2013/07/01"[PDat])) OR ((Thromboprophyla* OR ((prophylaxis OR prevention) AND venous thrombosis*)) AND (Heparin* OR UFH OR LMWH OR dalteparin OR Enoxaparin OR nadroparin OR tinzaparin OR Danaparoid OR vitamin K antagonist* OR anticoagula* OR acenocoumarol OR phenprocoumon OR warfarin OR pentasaccharide* OR indirect factor Xa inhibit* OR direct thrombin inhibitor* OR dabigatran OR apixaban OR rivaroxaban) AND (surgery OR surgical OR hip OR knee OR "General Surgery"[Mesh] OR "Orthopedic Procedures"[Mesh] OR medical patient* OR stroke OR cancer OR immobil* OR restricted mobility OR "mobility limitations" OR "plaster cast" OR "casts, surgical"[Mesh] OR arthroscopy OR "Arthroscopy"[Mesh] OR travel*) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2008"[PDat] : "2013/07/01"[PDat]))) NOT (animals[MESH] NOT humans[MESH]) OR ((Thromboembolism[TIAB] OR Thrombophlebitis[TIAB] OR Venous Thrombosis[TIAB] OR vein thrombosis[TIAB] OR dvt[TIAB] OR vte[TIAB] OR Pulmonary Emboli*[TIAB]) AND (home therap*[TIAB] OR inpatient[TIAB] OR outpatient[TIAB]) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND ("2002/04"[PDat] : "2013/07/01"[PDat]))))
```

1.3 Selectieprocedure

Volgende inclusiecriteria zijn toegepast bij de selectie van *meta-analyses en systematische reviews*:

- overeenstemming van de onderzoeksvraag in de publicatie met de vraagstelling van dit literatuuronderzoek
- systematische zoekstrategie
- systematische weergave van de resultaten
- inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
- vermelding van een klinisch relevante uitkomstmaat

Inclusiecriteria voor *gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)* worden hoger vermeld onder puntje 1, waar de relevante interventies, eindpunten en studiecriteriën worden opgesomd.

Selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitsel konden geven over inclusie, werd de publicatie opgezocht en doorgenomen.

Verschillende publicaties zijn geëxcludeerd omwille van praktische redenen:

- publicaties die niet in Belgische bibliotheken te verkrijgen waren
- publicaties in talen andere dan Nederlands, Frans, Duits en Engels.

1.4 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidence

Om de kwaliteit van de beschikbare evidence te beoordelen werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak aanzien als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidence.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidence wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, door de hele studie.

Het GRADE systeem^{3,4,5} beoordeelt volgende items:

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency*		- 1	Important inconsistency
Directness**		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision***		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

* **Consistency** refers to the similarity of estimates of effect across studies. If there is important unexplained inconsistency in the results, our confidence in the estimate of effect for that outcome decreases. Differences in the direction of effect, the size of the differences in effect, and the significance of the differences guide the (inevitably somewhat arbitrary) decision about whether important inconsistency exists.

** **Directness**: there are two types of indirectness of evidence. The first occurs when considering, for example, use of one of two active drugs. Although randomised comparisons of the drugs may be unavailable, randomised trials may have compared one drug with placebo and the other with placebo. Such trials allow indirect comparisons of the magnitude of effect of both drugs. Such evidence is of lower quality than would be provided by head to head comparisons of the drugs. The second type of indirectness of evidence includes differences between the population, intervention, comparator to the intervention, and outcome of interest, and those included in the relevant studies.

*****Imprecision:** When studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals, a guideline panel will judge the quality of the evidence to be lower.

In dit literatuuronderzoek werd het item “publication bias” en de items die specifiek bedoeld zijn voor observationele studies uit het GRADE systeem (zie bovenstaande tabel) niet beoordeeld. Deze aangepaste versie van het GRADE systeem beoordeelt dus volgende items:

Study design	+ 4	RCT
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality
	- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency	- 1	Important inconsistency
Directness	- 1	Some uncertainty about directness
	- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data
SUM	4	HIGH quality of evidence
	3	MODERATE quality of evidence
	2	LOW quality of evidence
	1	VERY LOW quality of evidence

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

Study design

In dit literatuuronderzoek zijn per definitie alle studies RCT's (inclusie criterium). “Study design” wordt daarom niet apart als beoordelingscriterium gerapporteerd in het synthese rapport.

Study quality

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

Randomisatie: als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer, enz.)?

Afscherming van de toewijzing: als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing, enz.) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen, enz.)?

Blinding: Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars.

Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo, enz.) of niet (vergelijking van tablet vs. injectie zonder dubbel placebo)?

Ontbrekende resultaatgegevens:

Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT

Selectieve resultaatrapportering

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de

systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

Toepassing in GRADE:

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blindering van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt 'mortaliteit', maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt 'pijn' een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

Consistency

Goede "consistency" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistency" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable).

Deze "consistency" is beoordeeld door de bibliografiegroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- statistische significantie
- de richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd: als bijvoorbeeld een statistisch significant effect in 3 studies bevestigd wordt in 2 andere studies door een niet statistisch significant resultaat in dezelfde richting, worden deze resultaten "consistent" genoemd.
- klinische relevantie: als bijvoorbeeld 3 studies een niet statistisch significant resultaat vinden, en een 4de studie vindt wel een statistisch significant resultaat, dat echter weinig klinisch relevant is, worden deze resultaten "consistent" genoemd.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

Directness

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus studiepopulatie, de bestudeerde interventie en controle groep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt een punt afgetrokken.

Imprecision

Als opgenomen systematische reviews of meta-analyses studies opnemen met minder dan 40 patiënten per studie-arm (voor een cross-over studie: minder dan 40 patiënten voor de hele studie), wordt er 1 punt afgetrokken voor "imprecision".

Voor meta-analyses en wanneer er slechts 1 studie is: een punt wordt afgetrokken indien onvoldoende power (weliswaar ook afhankelijk van steekproefgrootte).

Toepassen GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bvb 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>

1.5 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledig rapport bevat per onderzoeksvraag

- de evidentietabellen (Engelstalig) van de systematische reviews en/of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (Engelstalig) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

Het synthese rapport bevat per onderzoeksvraag

- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (in Nederlands / Frans) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

De conclusies zijn besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de bibliografiegroep.

1.6 Interpretatie van de eindpunten in de tabellen

Eindpunten (outcomes) worden als volgt gerapporteerd:

- **Event rate (absoluut risico)** voor de interventiegroep en de controlegroep
Voor binaire eindpunten zoals vb. aantal patiënten met een ongewenst effect, worden de event rates gepresenteerd, met percentages (waarbij n/N ; teller: totaal aantal patiënten met een event, noemer= totaal aantal patiënten).
Event rates worden ook gerapporteerd voor meta-analyses. Merk op: de event rates die gerapporteerd worden voor meta-analyses, zijn 'ruwe cijfers' (waarbij n/N ; teller: totaal aantal patiënten met een event, noemer= totaal aantal patiënten in alle studies; met percentages). Deze cijfers zijn niet het resultaat van een meta-analyse (dus o.a. werd geen weging uitgevoerd). Ze worden enkel gerapporteerd om een algemeen idee te geven van het absolute risico.
- **Relatief risico**, met 95% betrouwbaarheidsinterval (zoals berekend door de auteurs van de RCT of de meta-analyse)
- **Aboluut effect of absoluut risicoverschil (absolute risk difference)**, met 95% betrouwbaarheidsinterval voor sommige RCTs en sommige meta-analyses.
Dit 'absolute effect' dat gerapporteerd wordt bij sommige meta-analyses, werd aangereikt door de auteurs van de meta-analyse. Dit absolute verschil in event rates werd berekend met de GRADEpro software door het berekende relatieve risico uit de meta-analyse toe te passen op de totale eventrate in de controle-arm van de gepoolde studies. Dit is bedoeld om een illustratieve schatting te geven van het absolute verschil in event rates.

Referenties

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: www.minerva-ebm.be
3. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>
4. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6

2 Kritische beschouwingen van de bibliografiegroep en het leescomité

Patiëntenpopulaties opgenomen in de studies

- **Studies over de behandeling van VTE**

Studies omvatten

- hetzij patiënten met een acute DVT met exclusie van patiënten met een longembolie
- hetzij patiënten met een acute longembolie (met of zonder DVT)
- hetzij patiënten met een acute VTE (DVT en/of longembolie)

De meta-analyses die in dit document worden vermeld, poolen de gegevens van al die studies. DVT en longembolie zijn uitingen zijn van eenzelfde ziekteproces. Er zou echter een verschil kunnen zijn in het overlijdensrisico of zelfs in het risico op recidief van VTE tussen patiënten met alleen een DVT en patiënten met een longembolie, omdat diepe veneuze trombose en longembolie een andere graad van ernst van dit ziekteproces vertegenwoordigen (zie ook hieronder: meta-analyses opgenomen in dit literatuuroverzicht).

- **Behandeling van distale DVT**

Er zijn maar zeer weinig studies uitgevoerd over de behandeling van distale DVT en de meeste voldeden niet aan de inclusiecriteria gezien het aantal patiënten, de toegepaste interventies of de gerapporteerde eindpunten. Sommige studies over de behandeling van VTE sluiten distale DVT specifiek uit, terwijl andere dat niet doen maar de resultaten van die subgroep ook niet apart vermelden.

- **Behandeling van asymptomatische longembolie/subsegmentale longembolie**

Er werden geen studies opgenomen die zich toespitsen op asymptomatische of subsegmentale longembolie. Door het opkomen van nieuwe beeldvormingstechnieken worden meer patiënten gediagnosticeerd met (minder ernstige gevallen van) longembolie. Het is onduidelijk of deze gevallen dezelfde behandeling nodig hebben als de klinisch manifeste 'majeure' longembolieën. Bovendien draagt het gebrek aan placebo-gecontroleerde studies bij aan deze onzekerheid. (Zie ook appendix Kritische beschouwingen – historische achtergrond).

- **Meta-analyses opgenomen in dit literatuuroverzicht: mogelijke beperkingen**

Het doel van een meta-analyse is om een preciezere inschatting van het effect te bekomen door studies te bundelen. De studiepopulaties van deze studies kunnen echter sterk verschillen van elkaar (heterogene populaties). Bijvoorbeeld:

- Bij de behandeling van VTE includeren sommige studies patiënten met DVT, terwijl andere studies patiënten met longembolie onderzoeken. Of ze includeren enkel eerste VTE episodes versus eerste én tweede episodes van VTE.
- Bij de preventie van VTE kunnen er klinisch heterogene studies bij elkaar gebracht worden, bijvoorbeeld met verschillende chirurgische procedures of verschillende operatieplaatsen.
- Bij de medische patiënten kunnen verschillende ziektebeelden en graden van immobiliteit opgenomen worden.
- Bij kankerpatiënten kunnen patiënten in verschillende stadia of met andere soorten kankers gepoold worden in de meta-analyses.

Het grootste probleem in deze situatie is dat verschillende populaties ook een verschillend risico op (recidief van) veneuze trombo-embolie hebben. Een schatting van het effect op basis van een meta-analyse van deze studies kan minder nuttig zijn voor de clinicus die een specifieke patiënt in een specifieke toestand ziet.

Bij het uitvoeren van een meta-analyse kan de statistische heterogeniteit onderzocht worden. Mogelijke oorzaken van heterogeniteit kunnen nagegaan worden door sensitiviteitsanalyses of categorische meta-analyses. Toch kan het zijn dat een statistische test geen grote heterogeniteit vindt terwijl de opgenomen populaties wel klinisch heterogeen zijn.

Vergelijkingen

- **Studies over de behandeling van acute VTE**

Er zijn maar zeer weinig studies uitgevoerd waarin een actieve behandeling bij een acute VTE werd vergeleken met een placebo. Dit zou uiteraard ethisch niet verantwoord zijn.

Weinig studies hadden alleen betrekking op de initiële behandeling van VTE en in de meeste van die studies over de initiële behandeling werd een vergelijking doorgevoerd met NFH, welke in deze review werden uitgesloten.

De meeste studies onderzoeken de voortzettingfase van de behandeling en starten de randomisatie na een gemeenschappelijke initiële behandeling voor VTE.

Studies met nieuwe anticoagulantia vergelijken de nieuwe anticoagulantia met een 'klassieke behandeling'. Het betreft allemaal non-inferioriteitsstudies. Zowel met apixaban als met rivaroxaban worden interventies vergeleken zowel tijdens de beginfase als tijdens de fase van langetermijn behandeling.

In deze studies ontving de meerderheid van de patiënten evenwel tot 24 uur of tot 48 uur een initiële behandeling met LMWH, heparine of fondaparinux alvorens gerandomiseerd te worden. Hierdoor kunnen geen conclusies getrokken worden over de werkzaamheid van apixaban en rivaroxaban in vergelijking met 'standaardbehandeling' tijdens de eerste twee dagen van de behandeling.

De studies met dabigatran beginnen na een gemeenschappelijke initiële behandeling met anticoagulantia en evalueren dus alleen de voortgezette behandeling.

- **Studies over preventie van VTE bij heekunde of bij niet-heelkundige medische patiënten**

Er bestaan placebo-gecontroleerde studies, maar de meeste zijn niet recent.

Nieuwe anticoagulantia worden onderzocht in vergelijking met enoxaparine. Deze studies zijn allemaal non-inferioriteitsstudies, met uitzondering van studies die langdurige behandeling met nieuwe anticoagulantia vergelijken met een korte behandeling met enoxaparine. De klinische relevantie van het vergelijken van twee verschillende producten in een verschillende behandelingsduur is twijfelachtig.

Uitkomstmaten

In de meeste studies over de behandeling van VTE was *symptomatische* recurrenente VTE een uitkomstmaat.

De meeste studies over de preventie van VTE bij chirurgische of medische patiënten rapporteren symptomatische én asymptomatische VTE (DVT). De frequentie van asymptomatische DVT is gewoonlijk hoger dan de frequentie van symptomatische complicaties en de klinische relevantie van een asymptomatische DVT is niet duidelijk.

Als een asymptomatische DVT deel uitmaakt van een samengesteld eindpunt, zal dat een sterke impact hebben op de statistische significantie van dat eindpunt. Het is echter methodologisch niet correct om een samengesteld eindpunt te construeren dat weinig frequente, maar ernstige gebeurtenissen én frequente, maar klinisch minder belangrijke gebeurtenissen combineert. In alle studies met de nieuwe anticoagulantia was het primaire eindpunt helaas altijd een samengesteld eindpunt van asymptomatische en symptomatische VTE en mortaliteit.

In de meeste studies worden patiënten geëxcludeerd van zodra een diepe veneuze trombose werd gedetecteerd. Zo wordt bij hen mogelijk een natuurlijke evolutie naar longembolie vermeden, wat uiteraard een goede zaak is. Doch dit kan leiden tot het onderschatten van het aantal gevallen van longembolie in een klinische situatie.

Kwaliteit van de studies

- **Sponsoring**

De meeste studies werden gesponsord door farmaceutische firma's. Alle studies met de nieuwe anticoagulantia werden gesponsord.

- **Non-inferioriteitsstudies**

Non-inferioriteitsstudies worden opgezet om na te gaan of het nieuwere geneesmiddel niet minder doeltreffend is dan een actieve, 'klassieke' behandeling. Daarvoor wordt een marge van non-inferioriteit gekozen. Beneden die drempel mag worden gesteld dat het nieuwe geneesmiddel niet slechter is dan het product waarmee het wordt vergeleken.

Bij het uitvoeren en rapporteren van non-inferioriteitsstudies moeten bepaalde standaarden worden nageleefd (1-3). De keuze van de marge van non-inferioriteit is belangrijk. Een zeer brede marge zal gemakkelijker statistische non-inferioriteit bewijzen, maar kan twijfel zaaien over de eigenlijke werkzaamheid en klinische waarde. Daarom moet de keuze van de marge worden gebaseerd op vroegere placebogecontroleerde studies met het vergelijkingsproduct. Dat is niet altijd het geval. In veel van de non-inferioriteitsstudies werd de keuze voor de marge van non-inferioriteit niet gemotiveerd.

Er bestaan weinig placebo-gecontroleerde studies over de behandeling van VTE. Het behandelen met placebo van patiënten met een veneuze trombo-embolie wordt tegenwoordig niet meer als ethisch verantwoord beschouwd. Daarom is het moeilijk om een betrouwbare non-inferioriteitsmarge vast te leggen. Dit is het geval bij non-inferioriteitsstudies van LMWH versus warfarine (zie appendix Kritische beschouwingen – historische achtergrond) en bij studies die nieuwe anticoagulantia vergelijken met LMWH of vitamine K-antagonisten bij de behandeling van VTE.

Wanneer het effect van het te vergelijken product ten opzichte van placebo niet gekend is, dan blijft het onzeker of een nieuw product werkelijk beter is dan placebo.

In een non-inferioriteitsstudie dient de statistische analyse te bestaan uit zowel een analyse per protocol als een analyse volgens het intention-to-treat principe (1, 2). Dat is bijna nooit het geval met de studies die in deze review zijn opgenomen. Vaak werd slechts 1 statistische analyse uitgevoerd, meestal een analyse van een 'gewijzigde ITT-populatie' waarbij bepaalde patiënten uit de analyse werden verwijderd.

Dit was een groot probleem bij de preventieve studies bij chirurgische en medische patiënten. Vaak werd > 25% van de patiënten bij de analyse uitgesloten (meestal bij gebrek aan diagnostische test voor asymptomatische DVT).

Tot slot besluit wenst het leescomité erop te wijzen dat er een belangrijk gebrek aan evidentie bestaat in de behandeling van VTE. Hopelijk kan dit opgelost worden in toekomstige studies. Hoe meer het spectrum van longembolie zich uitstrekt tot ook de minder ernstige gevallen, hoe groter onze onzekerheid of het voordeel van een behandeling echt opweegt tegen het risico.

3 Richtlijnen

3.1 Selectiecriteria voor de richtlijnen

Om geïnccludeerd te worden, moet de richtlijn recent zijn (max 5 jaar oud) en dient deze levels of evidence of grades of recommendation te bevatten.

De volgende richtlijnen voldeden aan deze criteria: Selected guidelines

3.2 Geselecteerde richtlijnen

Algemene richtlijnen

NICE 2012	National Institute for Health and Care Excellence . Venous thromboembolic diseases (CG144), 2012 http://guidance.nice.org.uk/CG144/NICEGuidance/pdf/English
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence . Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital(CG92), 2010 http://publications.nice.org.uk/venous-thromboembolism-reducing-the-risk-cg92
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Prevention and management of venous thromboembolism, 2010 http://www.sign.ac.uk/pdf/qrq122.pdf

ISTH 2013	Farge D, Debourdeau P, Beckers M et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 56–70.
-----------	---

Richtlijnen over diagnostiek

ACCP 2012 Diagnosis	Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e351S–e418S.
------------------------	--

Richtlijnen over behandeling

ACCP 2012 Therapy	Kearon C, Akl EA, Comerota AF, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th 9 th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e419S–e494S.
----------------------	--

Richtlijnen over preventie

ACCP 2012 Orthopedic prevention	Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines
------------------------------------	---

	2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e278S–e325S. http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/112404.pdf
ACCP 2012 Surgical prevention	Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e227S–e277S. http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/23443/112297.pdf
ACCP 2012 Nonsurgical prevention	Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines 2012. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e195S–e226S.
ACP 2011	Qaseem A, Chou R, Humphrey LL et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline, American College of Physicians. Ann Intern Med. 2011;155:625-632.

3.3 Samenvatting van de richtlijnen

Zie 'Systematic literature review: full report'

3.4 Bespreking en conclusies uit richtlijnen

3.4.1 Risicofactoren DVT en PE

Nice 2012 is zeer beknopt over de risicofactoren en vermeldt enkel de majeure risicofactoren voor DVT:

- Voorgeschiedenis van DVT
- Leeftijd >60j
- Heelkunde
- Obesitas
- Langdurige reis
- Acute medische aandoening
- Kanker
- Immobiliteit
- Trombofilie
- Zwangerschap

SIGN 2010 formuleert meer risicofactoren en geeft meer detail.

Risicofactoren voor VTE

- Leeftijdgebonden stijging van het risico:
 - o <40 years – annual incidence of 1/10,000
 - o 60-69 years – annual incidence of 1/1,000
 - o >80 years – annual incidence of 1/100
- Obesitas: 2 to 3x verhoogd risico van VTE risk indien BMI>30 kg/m²
- Spataders
- Familiale voorgeschiedenis van VTE: minstens 1 eerstegraads familielid < 50 j of meer dan 1 eerstegraads familielid ongeacht de leeftijd
- Trombofilie
- Andere trombogene toestanden
 - o Kanker: 5-7x verhoogd risico in vergelijking met algemene populatie. Risico afhankelijk van type kanker. Nog meer verhoogd risico indien chirurgie, chemotherapie, ...
 - o Hartfalen, recent myocardinfarct, CVA
 - o Metabool syndroom
 - o Ernstige acute infectie
 - o Chronische HIV infectie
 - o Inflamatoire darmziekte, nefrotisch syndroom
 - o Myeloproliferatieve ziekte, paraproteïnemie, ziekte van Bechet
 - o Paroxysmale nachtelijke hemoglobinerie
 - o Sickle cell trait en sickle cell disease
- Orale anticonceptie (combinatiepreparaten), hormonale substitutie en anti-oestrogenen
- Zwangerschap, puerperium
- Immobiliteit
- Immobiliteit tijdens reizen
- Ziekenhuisopname
- Anesthesie

- Centraal veneuze catheters

Risicofactoren voor heroptreden van VTE

- Voorgaand VTE zonder risicofactoren ('unprovoked' VTE)
- Man
- Obesitas
- Trombofilie

ACCP 2012 Surgical prevention bespreekt de preventie van VTE bij chirurgie. Hierin staan verschillende scores voor risicostratificatie vermeld: de Rogers score en de Caprini score. Heel laag risico voor VTE (<0.5%) komt overeen met een Rogers score <7 en Caprini score 0, laag risico (ca. 1.5%) wordt weergegeven door een Rogers score 7-10 en Caprini score 1-2, matig risico (3.0%) vertaalt zich in een Rogers score van >10 en Caprini score 3-4. Tenslotte wijst een Caprini score van 5 of meer op een hoog risico op VTE (ca. 6%)

Rogers score:

Risk Factor	Risk Score Points
Operation type other than endocrine:	
Respiratory and hernic	9
Thoracoabdominal aneurysm, embolectomy/ thrombectomy, venous reconstruction, and endovascular repair	7
Aneurysm	4
Mouth, palate	4
Stomach, intestines	4
Integument	3
Hernia	2
ASA physical status classification:	
3, 4, or 5	2
2	1
Female sex	1
Work RVU:	
> 17	3
10-17	2
Two points for each of these conditions:	2
Disseminated cancer	
Chemotherapy for malignancy within 30 d of operation	
Preoperative serum sodium > 145 mmol/L	
Transfusion > 4 units packed RBCs in 72 h before operation	
Ventilator dependant	
One point for each of the conditions:	1
Wound class (clean/contaminated)	
Preoperative hematocrit level ≤ 38%	
Preoperative bilirubin level > 1.0 mg/dL	
Dyspnea	
Albumin level ≤ 3.5 mg/dL	
Emergency	

Zero points for each of these conditions:	0
ASA physical status class 1	
Work RVU < 10	
Male sex	

ASA = American Society of Anesthesiologists; RVU = relative value unit

Caprini score:

1 Point	2 Points	3 Points	5 Points
Age 41-60 y	Age 61-74 y	Age ≥75 y	Stroke (<1 mo)
Minor surgery	Arthroscopic surgery	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI >25 kg/m²	Major open surgery (>45 min)	Family history of VTE	Hip, pelvis, or leg fracture
Swollen legs	Laparoscopic surgery (>45 min)	Factor V Leiden	Acute spinal cord injury (<1 mo)
Varicose veins	Malignancy	Prothrombin 20210A	
Pregnancy or postpartum	Confined to bed (>72h)	Lupus anticoagulant	
History of unexplained or recurrent spontaneous abortion	Immobilizing plaster cast	Anticardiolipin antibodies	
Oral contraceptives or hormone replacement	Central venous access	Elevated serum homocysteine	
Sepsis (<1 mo)		Heparin-induced thrombocytopenia	
Serious lung disease, including pneumonia (<1 mo)		Other congenital or acquired thrombophilia	
Abnormal pulmonary function			
Acute myocardial infarction			
Congestive heart failure (< 1 mo)			
History of inflammatory bowel disease			
Medical patient at bed rest			

In ACCP 2012 Non-surgical prevention worden volgende risicofactoren benoemd:

- een voorgeschiedenis van VTE
- recente operatie of trauma
- actieve maligniteit
- zwangerschap
- oestrogeen inname
- hogere leeftijd
- beperkte mobiliteit
- ernstige obesitas
- gekende trombofiele stoornissen.

Volgens NICE 2010 voldoen chirurgische of trauma patiënten met een verhoogd risico op VTE aan één van de volgende criteria:

- chirurgische ingreep gedurende meer dan 90 minuten of meer dan 60 minuten in geval van operatie van het bekken of onderste ledematen,
- acute operatie door inflammatoire of intra-abdominale aandoening,
- verwachte ernstige reductie in mobiliteit,
- één of meerdere risicofactoren:
 - o actieve kanker of kankerbehandeling
 - o leeftijd boven 60j
 - o opname op intensieve zorgen
 - o dehydratatie
 - o gekende trombofilie
 - o BMI>30
 - o één of meerdere significante medische comorbiditeiten (o.a. hartziekte, metabole, endocriene of respiratoire aandoeningen, acute infectieuze ziekten of inflammatoire aandoeningen)
 - o persoonlijke voorgeschiedenis of eerstegraadsverwant met VTE
 - o hormonale substitutietherapie
 - o orale anticonceptie met oestrogenen
 - o spataders met flebitis

Medische patiënten hebben een verhoogd risico op VTE indien ze

- 3 of meer dagen verminderde mobiliteit hadden of zullen hebben
- een aanhoudende lagere graad van mobiliteit in verhouding tot hun normale toestand vertonen en 1 of meer risicofactoren hebben (zie risicofactoren chirurgie en trauma).

3.4.2 Diagnose van DVT en PE

We selecteerden de richtlijnen over diagnostiek van ACCP 2012, SIGN 2010 en NICE 2012.

De volgende scorelijsten om de pretest probabiteit te schatten, worden vermeld in de richtlijnen:

3.4.2.1 Risicoscores

Original three level Wells score or criteria for assessment of suspected DVT

Wells score or criteria	
Criteria	Score (points)
Active cancer (treatment ongoing or within last six months or palliative)	1
Calf swelling >3 cm compared to other calf (measured 10 cm below tibial tuberosity)	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1
Pitting oedema (greater in the symptomatic leg)	1
Swelling of entire leg 1	1
Localised tenderness along distribution of deep venous system	1
Paralysis, paresis, or recent plaster castimmobilisation of lower extremities	1
Recently bedridden >3 days, or major surgery in past four weeks	1
Alternative diagnosis at least as likely as DVT subtract 2	- 2
Interpretation: For evaluation (low v moderate v high)	
Score of 0 or less.	low probability of deep vein thrombosis
Score of 1 or 2	moderate probability of deep vein thrombosis.
Score of 3 or higher	high probability of deep vein thrombosis.

Philip S Wells, David R Anderson, Janis Bormanis, Fred Guy, Michael Mitchell, Lisa Gray, Cathy Clement, K Sue Robinson, Bernard Lewandowski. Value of assessment of pretest probability of deepvein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795–98

Revised two-level DVT Wells Score

Clinical Feature	Points
Active cancer (treatment ongoing, within 6 months, or palliative)	1
Paralysis, paresis or recent plaster immobilisation of the lower extremities	1
Recently bedridden for 3 days or more or major surgery within 12 weeks requiring general or regional anaesthesia	1
Localised tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Entire leg swollen	1
Calf swelling at least 3 cm larger than asymptomatic side	1
Pitting oedema confined to the symptomatic leg	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1

Previously documented DVT	1
Alternative diagnosis at least as likely as DVT	-2
Clinical probability simplified score	
DVT 'likely'	2 points or more
DVT 'unlikely'	1 point or less

Philip S. Wells, M.D., David R. Anderson, M.D., Marc Rodger, M.D., Melissa Forgie, M.D., Clive Kearon, M.D., Ph.D., Jonathan Dreyer, M.D., George Kovacs, M.D., Michael Mitchell, M.D., Bernard Lewandowski, M.D., and Michael J. Kovacs, M.D. Evaluation of d-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis N Engl J Med 2003;349:1227-35

Two-level PE Wells score

Clinical feature	Points
Clinical signs and symptoms of DVT (minimum of leg swelling and pain with palpation of the deep veins)	3
An alternative diagnosis is less likely than PE	3
Heart rate greater than 100 beats per minute	1.5
Immobilisation (for more than 3 days) or surgery in the previous four weeks	1.5
Previous DVT/PE	1.5
Haemoptysis	1
Malignancy (on treatment, treated in the last 6 months, or palliative)	1
Clinical probability simplified score	
PE <i>likely</i>	More than 4 points
PE <i>unlikely</i>	4 points or less

Geneva score

Parameter	Score (points)
Age	
- 60-69 y	1
- >80 y	2
Previous DVT or PE	2
Recent surgery within four weeks	3
Heart rate >100 beats per minute	1
PaCO₂ (partial pressure of CO₂ in arterial blood):	
<35 mmHg	2
35-39 mmHg	1
PaO₂ (partial pressure of O₂ in arterial blood):	
<49 mmHg	4
49-59 mmHg	3
60-71 mmHg	2
72-82 mmHg	1
Chest X-ray findings	
- Band atelectasis	1
- Elevation of hemidiaphragm	1
The score obtained relates to probability of PE:	
<5 points indicates a low probability of PE	

5-8 points indicates a moderate probability of PE

>8 points indicates a high probability of PE

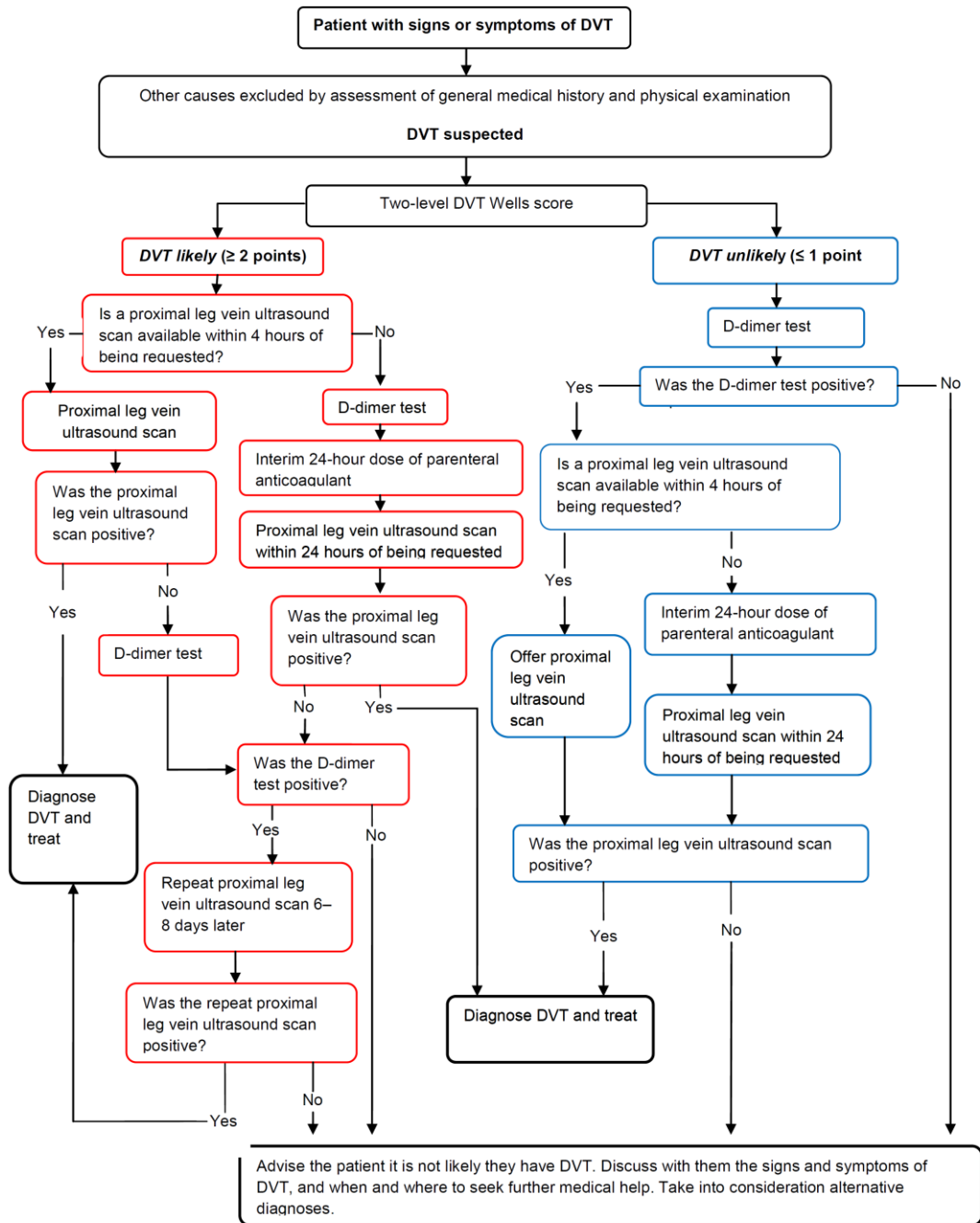
Revised Geneva score:

The revised Geneva score uses eight parameters, but does not include figures which require an arterial blood gas sample to be performed.

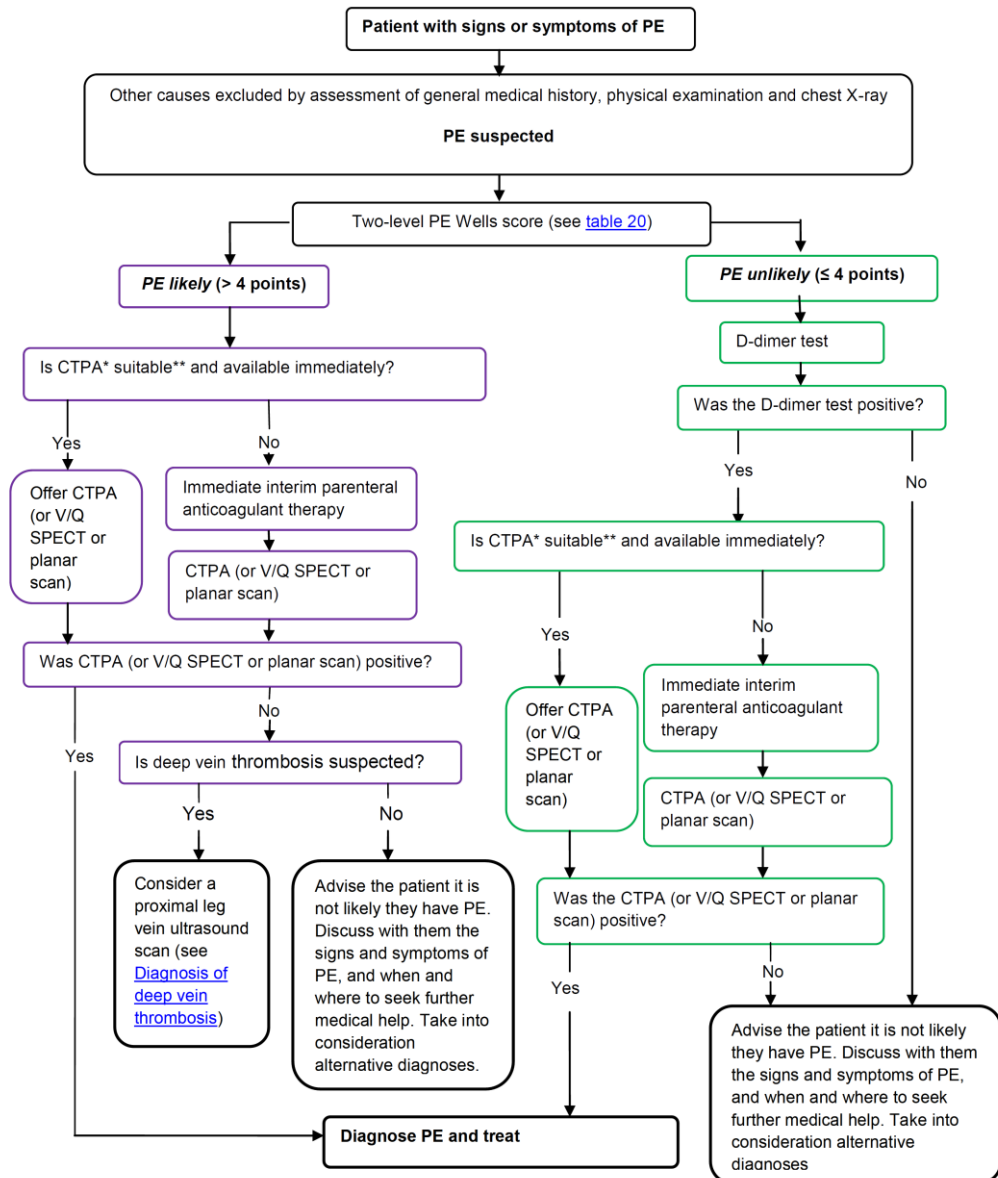
Parameter	Score (points)
Age 65 years or over	1
Previous DVT or PE	3
Surgery or fracture within one month	2
Active malignant condition	2
Unilateral lower limb pain	3
Haemoptysis	2
Heart rate:	
f75 to 94 beats per minute	3
f95 or more beats per minute	5
Pain on deep palpation of lower limb and unilateral oedema	4
The score obtained relates to probability of PE:	
0-3 points indicates low probability (8%)	
4-10 points indicates intermediate probability (28%)	
11 points or more indicates high probability (74%)	

NICE 2012

geeft de volgende aanbevelingen voor de diagnostiek van diepe veneuze trombose:



En voor de diagnostiek van longembolie:



*Computed tomography pulmonary angiogram

**For patients who have an allergy to contrast media, or who have renal impairment, or whose risk from irradiation is high, assess the suitability of V/Q SPECT† or, if not available, V/Q planar scan, as an alternative to CTPA.

†Ventilation/perfusion single photon emission computed tomography

ACCP 2012 Diagnosis

raadt het volgende aan:

Bij patiënten met een vermoeden van een eerste episode van DVT, schat het risico in alvorens een diagnostische test uit te voeren. Volg de algoritmes bij verschillende uitkomsten van de “pre test probability”

ACCP blijft eerder vaag over de te gebruiken test. Zowel de oorspronkelijke Wells als de ‘modified’ Wells worden vermeld. Men vindt dat de laatste versie van Wells (‘modified’ Wells’) nog onvoldoende gevalideerd is in grote populaties om zonder meer aan te raden. De beslisbomen gaan uit van 3 niveaus van probabiliteit.

Indien lage pretest probabiliteit:

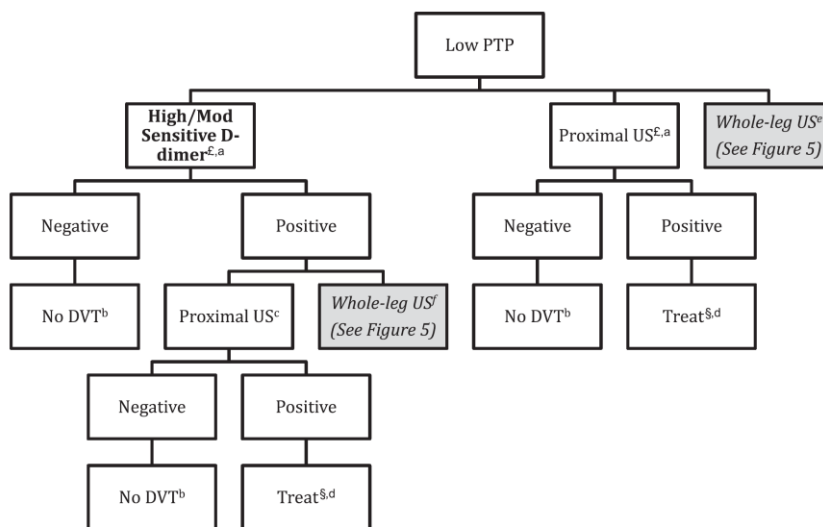


FIGURE 1. [Section 3.2] Recommendations for evaluation of suspected first lower extremity DVT: patients with low pretest probability (PTP) for DVT. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. Venography is not generally indicated in the figure, as it is not routinely used. §See Kearon et al.¹¹ £Beginning with moderately sensitive D-dimer (Grade 2C) or highly sensitive D-dimer (Grade 2B) is suggested over beginning with US. *Grade 1B vs no testing and vs venography; Grade 2B vs whole-leg US. ^bGrade 1B vs further testing. ^cGrade 1B vs venography; Grade 2C vs whole-leg US. ^dGrade 2C for treating DVT vs confirmatory venography. ^eGrade 2B for high/moderate sensitivity D-dimer or proximal US over whole-leg US. ^fGrade 2C for proximal US over whole-leg US. PTP = pretest probability; US = ultrasound.

Indien matige pretest probabiteit:

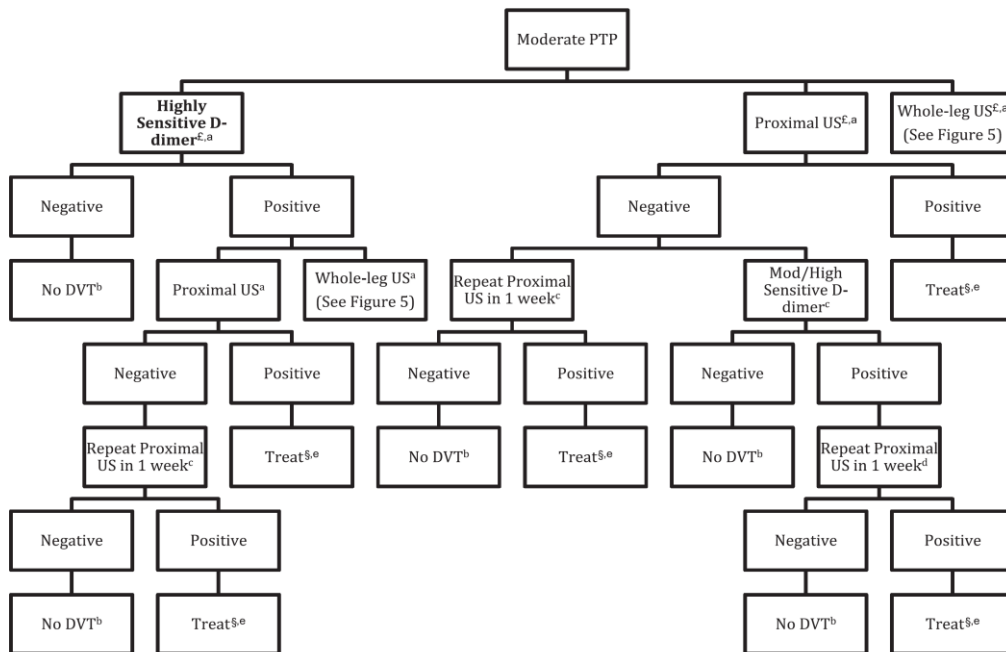


FIGURE 2. [Section 3.3] Recommendations for evaluation of suspected first lower extremity DVT: patients with moderate pretest probability (PTP) for DVT. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. Venography is not generally indicated in the figure, as it is not routinely used. §See Kearon et al.¹¹ £Beginning with highly sensitive D-dimer is suggested over beginning with US (Grade 2C). ^aGrade 1B vs no testing and vs venography; ^bGrade 1B vs further testing; ^cGrade 1C vs no further testing; Grade 2B vs venography; ^dGrade 1B vs no further testing; Grade 2B vs venography; ^eGrade 1B for treating DVT vs confirmatory venography. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

Indien hoge pretest probabiteit:

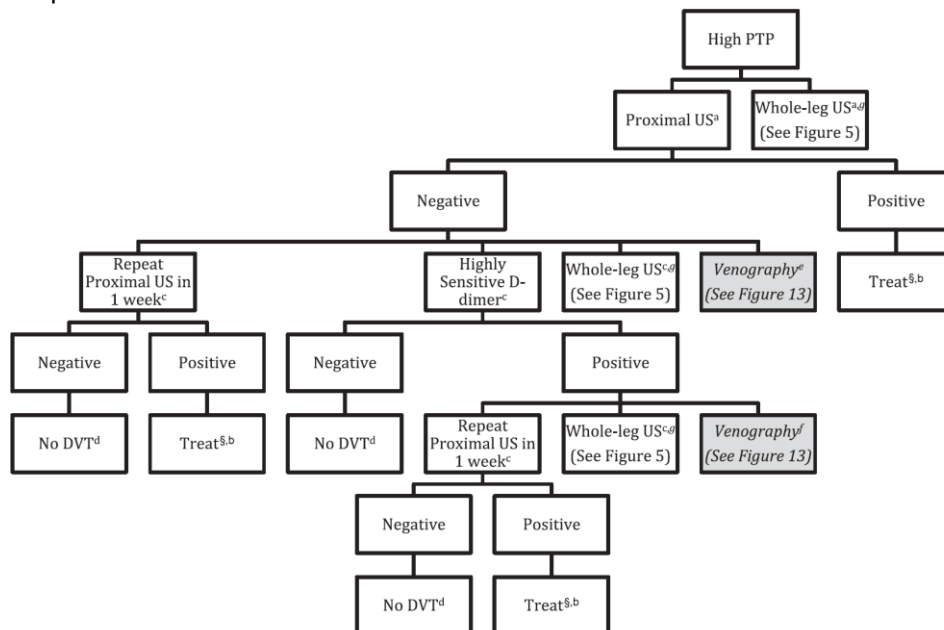


FIGURE 3. [Section 3.4] Recommendations for evaluation of suspected first lower extremity DVT: patients with high pretest probability (PTP) for DVT. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. Venography is not generally indicated in the figure, as it is not routinely used. ^aGrade 1B vs no testing and vs venography; ^bGrade 1B for treating DVT vs confirmatory venography; ^cGrade 1B vs no further testing; Grade 2B vs venography; ^dGrade 1B vs further testing; ^eGrade 2B for repeat proximal US, highly sensitive D-dimer or whole-leg US over venography; ^fGrade 2B for repeat proximal US over venography; ^gGrade 2B for no further testing over venography if whole-leg US is negative (see also Figure 5). See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

Indien er geen risicostratificatie uitgevoerd wordt, raadt ACCP 2012 Diagnosis het volgende aan:

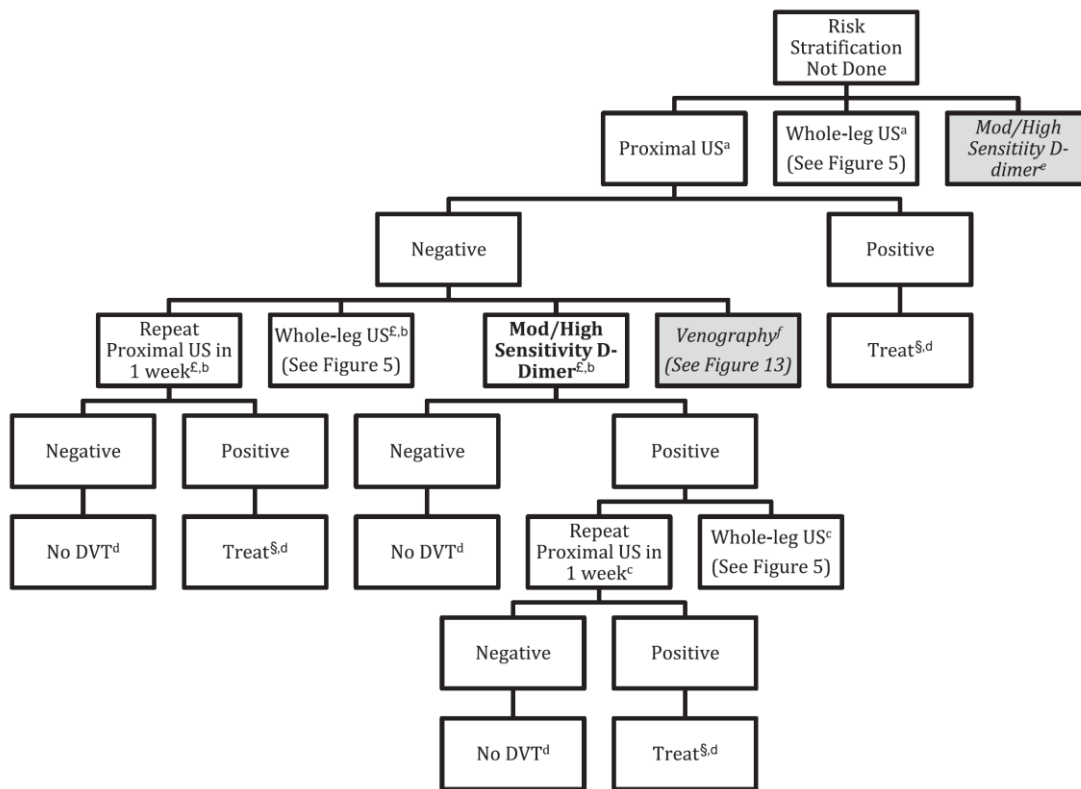


FIGURE 4. [Section 3.5] Recommendations for evaluation of suspected first lower extremity DVT: risk stratification not performed. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ £Use of D-dimer is suggested over use of repeat proximal US (Grade 2B) or whole-leg US (Grade 2C). ^aGrade 1B vs no testing and vs venography; Grade 2B vs D-dimer. ^bGrade 1B vs no further testing; Grade 2B vs venography. ^cGrade 1B vs no further testing. ^dGrade 1B vs venography. ^eGrade 2B for proximal US or whole-leg US over D-dimer. ^fGrade 2B for repeat proximal US, moderate or highly sensitive D-dimer, or whole-leg US over venography. ^gGrade 1B for treating DVT vs confirmatory venography. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

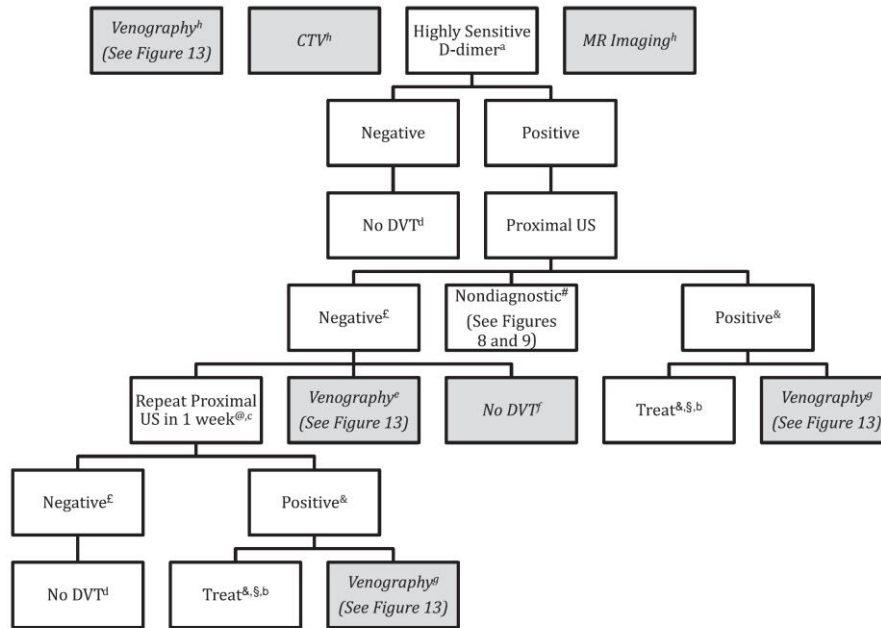


FIGURE 7. [Section 4.1] Recommendations for evaluation of suspected lower extremity recurrent DVT: highly sensitive D-dimer as initial test. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ ¶“Negative” refers to a normal US or an area of prior noncompressibility with a stable or decreased residual diameter or an interval increase in residual diameter of <2 mm. #“Nondiagnostic” refers to a technically limited US, an area of prior noncompressibility with increase in residual venous diameter of <4 mm but ≥2 mm, or an area of prior noncompressibility without prior measurement of residual diameter for comparison. &“Positive” refers to a new noncompressible segment or an area of prior noncompressibility with an interval increase in residual diameter of ≥4 mm. @Consider additional serial proximal US. ^aGrade 1B vs venography, CTV, or MR venography; preferred initial assay if prior US not available for comparison. ^bGrade 1B for treating DVT vs venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein; Grade 2B for treating DVT vs venography for a ≥4-mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ^cGrade 2B vs no further testing and vs venography. ^dGrade 1B vs further testing with venography. ^eGrade 2B for at least one additional proximal US over no further testing. ^fGrade 1B for treating DVT over venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein; Grade 2B for treating DVT over venography for a ≥4-mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ^gGrade 1B for highly sensitive D-dimer (or proximal US; see Figure 6) over venography, CTV, or MRI. See Figure 1 and 6 legends for expansion of abbreviations.

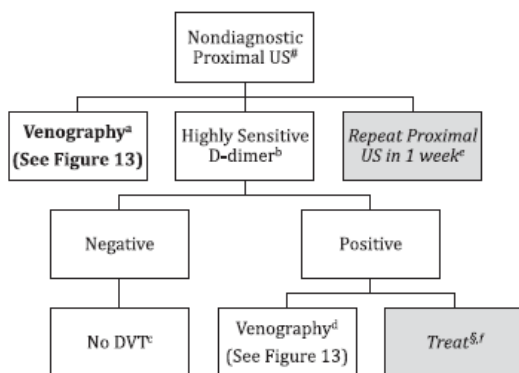


FIGURE 9. [Section 4.3] Recommendations for evaluation of suspected lower extremity recurrent DVT: evaluation following nondiagnostic proximal US and prior US result not available for comparison. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ Previous US with residual diameter measurements is not available for comparison. Current US is nondiagnostic (technically limited or only abnormality an area of prior noncompressibility). ^aGrade 1B vs repeat proximal US in 1 week. ^bGrade 2C vs repeat proximal US in 1 week. ^cGrade 2C vs further testing with venography. ^dGrade 2C vs treating for DVT. ^eGrade 2B for highly sensitive D-dimer (Grade 1B for venography) over repeat proximal US in 1 week. ^fGrade 2C for venography over treating for DVT. MRV = magnetic resonance venography. See Figure 1 legend for expansion of other abbreviation.

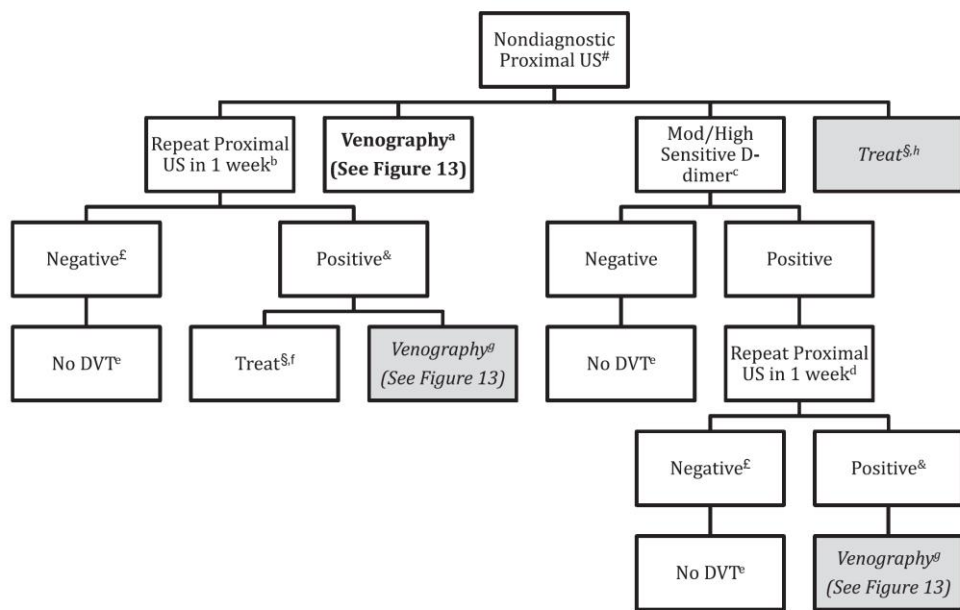


FIGURE 8. [Section 4.2] Recommendations for evaluation of suspected lower extremity recurrent DVT: evaluation following nondiagnostic proximal US and prior US result available for comparison. Where there are preferred strategies, these are indicated by boldface print; less preferred strategies are indicated by italicizing/shading. §See Kearon et al.¹¹ #Previous US with residual diameter measurements is available for comparison. Current US is nondiagnostic (technically limited or only abnormality an area of prior noncompressibility with increase in residual venous diameter of < 4 mm but ≥ 2 mm). ^f“Negative” refers to a normal US or an area of prior noncompressibility with a stable or decreased residual diameter or an interval increase in residual diameter of < 2 mm. [&]“Positive” refers to a new noncompressible segment or an area of prior noncompressibility with an interval increase in residual diameter of ≥ 4 mm. ^aGrade 1B vs treating for DVT and vs alternative test strategies. ^bGrade 2B vs treating for DVT and vs alternative test strategies. ^cGrade 2B vs treating for DVT and vs alternative test strategies. ^dGrade 2B vs no further testing and vs venography. ^eGrade 1B vs further testing with venography. ^fGrade 1B for treating DVT vs venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein; Grade 2B for treating DVT vs venography for a ≥ 4 -mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result. ^gGrade 2B for treating DVT over venography if a ≥ 4 -mm increase in venous diameter during compression compared with that in the same venous segment on a previous result (Grade 1B for treating DVT over venography if new noncompressible segment in the common femoral or popliteal vein). ^hGrade 2B for repeat proximal US in 1 week or moderate or highly sensitive D-dimer over treating for DVT (Grade 1B for venography over treating for DVT). See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

Ter vervollediging: fig.5 en 13 uit de ACCP 2012 Diagnosis guideline:

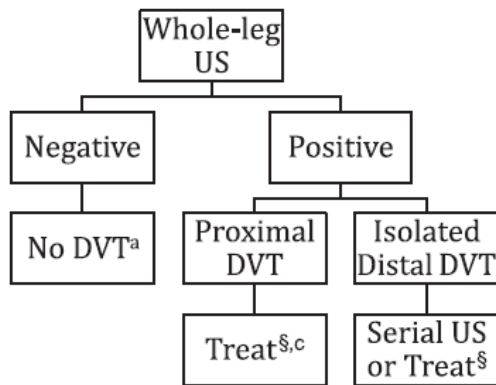


FIGURE 5. Use of whole-leg US (Referenced from Figures 1-4, 6). §See Kearon et al.¹¹ ¶If whole-leg US shows only isolated calf vein DVT, we suggest treating, rather than serial testing to rule out proximal extension only in patients with a high pretest probability or if high risk of extension or severe symptoms, see Kearon et al.¹¹ ^aGrade 1B vs repeat proximal US in 1 week, vs D-dimer testing and vs venography in patients with suspected first lower extremity DVT and a low, moderate, or unspecified pretest probability; Grade 2B vs venography and vs additional US in patients with suspected first lower extremity DVT and a high pretest probability. ^bGrade 2C vs treating DVT in patients with suspected first lower extremity DVT and a low, moderate, or unspecified pretest probability. ^cGrade 1B for treating DVT vs confirmatory venography. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

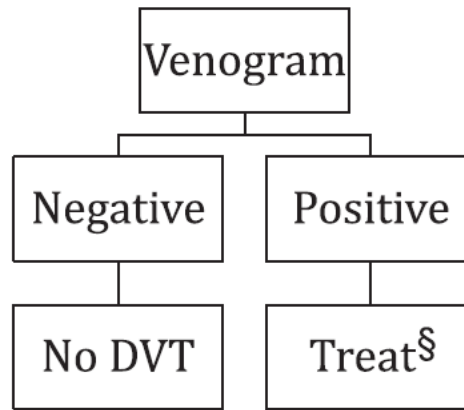


FIGURE 13. Use of venography (Referenced from Figures 1-12). §See Kearon et al.¹¹

SIGN 2010

geeft eveneens een stappenplan voor de diagnostiek van DVT en PE.

De diagnostische algoritmes die door SIGN (revisie van dit onderdeel van de richtlijn gebeurde in 2011) voorop worden gesteld bij vermoeden van longembolie gebeuren op basis van de **'revised Geneva score'**. De Wells score wordt het meeste gebruikt voor zowel DVT als PE.

- *The Wells score, in either its 3 level (low, moderate or high) or 2 level (likely or unlikely) format, the Geneva or revised Geneva score in its 3 level format, or the Wells rule for PE in its 2 or 3 level format can be used to assess the clinical probability of a diagnosis of venous thromboembolism. In all cases it is important to follow the chosen protocol precisely and to apply it only to those patients and situations for which it has been validated.*
- *In patients with a first episode of VTE, the combination of a low probability CDR or 'DVT or PE unlikely' and a negative D-dimer test can be used to exclude a diagnosis of VTE.*
- *Patients with high clinical probability or 'DVT or PE likely' should not have D-dimer performed prior to imaging as it is of no value in the diagnostic process for this group.*
- *Patients with high clinical probability or 'DVT or PE likely' should proceed to imaging to confirm or exclude VTE.*
- *Patients with low or moderate probability CDR or 'DVT or PE unlikely' but a positive D-dimer test should proceed to imaging to confirm or exclude a diagnosis of VTE.*
- *Patients assessed as low or 'unlikely' clinical probability and with a negative D-dimer should be informed that a diagnosis of VTE may become apparent during three months of follow up.*
- *Patients who re-present with ongoing symptoms which are not otherwise explained should be re-assessed using the same clinical process as used in the initial assessment.*

Volgende aanbevelingen worden geschreven in de SIGN richtlijn ter bevestiging van het klinisch vermoeden van respectievelijk diepe veneuze trombose en longembolie:

- Veneuze echografie is eerste keuze beeldvorming bij patiënten met een vermoeden van DVT
- Patiënten die een negatieve of inconclusieve eerste echo beoordeling kregen maar die persisterende symptomen van DVT hebben, moeten een nieuwe echo krijgen.

- CT angiografie is eerste keuze beeldvorming bij patiënten met een vermoeden van PE.
- Bij de interpretatie van een CT angiografie moet de 'right ventricular/left ventricular ratio' gezien worden als een indicator van ernst.
- Isotopen longscintigrafie kan een alternatief zijn als CT angiografie niet beschikbaar is en de patiënt klinisch stabiel is. Deze beeldvorming bewijst zijn nut vooral bij patiënten met een normale RX thorax zonder onderliggend longlijden, patiënten met een contra-indicatie voor een CT van de longvaten of zwangere patiënten met een normale RX thorax.

3.4.3 Behandeling van DVT en PE

Deze vraag wordt behandeld in de richtlijnen ACCP 2012 Therapy, ISTH 2013, NICE 2012 en SIGN 2010.

ACCP 2012 Therapy

Start met parenterale anticoagulatie (LMWH of fondaparinux liever dan UFH) en zo snel mogelijk (evt. gelijktijdig) met VKA. Geef parenterale anticoagulatie voor minstens 5 dagen en tot de INR minstens 24 u boven 2 bedraagt. INR doel = 2-3. Indien men niet kiest voor VKA raadt ACCP LMWH aan, liever dan dabigatran of rivaroxaban.

Voor kankerpatiënten is de eerste keuze voor langetermijn behandeling LMWH in plaats van VKA. Trombolyse gebeurt enkel in specifieke gevallen.

Locatie van behandeling: behandeling thuis geniet de voorkeur voor DVT en vroeg ontslag uit het ziekenhuis geniet de voorkeur bij PE.

Behandelingsduur :

- behandel bij voorkeur 3 maand
 - o indien VTE tengevolge van chirurgie of transiënte niet-chirurgische risicofactor
 - o indien eerste of tweede 'unprovoked' proximale DVT of PE en hoog bloedingsrisico
- Behandel minstens 3 maand en geef bij voorkeur 'extended' treatment (langdurig voortgezet met periodische herevaluatie):
 - o bij eerste of tweede 'unprovoked' proximale DVT of PE en laag tot matig bloedingsrisico
 - o bij kankerpatiënten met VTE, ongeacht bloedingsrisico

Graduele compressiekousen worden aangeraden gedurende 2 jaar bij acute symptomatische DVT en kunnen ook geprobeerd worden bij patiënten die posttrombotisch syndroom vertonen.

ISTH 2013

Deze richtlijn is enkel voor kankerpatiënten. LMWH gedurende minstens 3 maanden is eerste keuze behandeling en heeft de voorkeur boven VKA. Fondaparinux en UFH kunnen alternatieven zijn. Trombolyse gebeurt enkel in specifieke gevallen. Idraparinux (niet beschikbaar in België) wordt afgeraden.

Na 3 à 6 maanden moet per patiënt beslist worden over verdere LMWH/VKA-behandeling op basis van kosten-baten analyse, therapietrouw en voorkeur van de patiënt en status van de kanker.

Bij recidief VTE zijn er drie opties: bij behandeling met LMWH, schakel over naar VKA en omgekeerd of plaats een vena cava filter.

NICE 2012

Bij proximale DVT of PE start men zo snel mogelijk met LMWH of fondaparinux gedurende minstens vijf dagen of tot INR onder VKA minstens 24h boven 2 bedraagt. Hou bij je keuze van behandeling rekening met comorbiditeit, contra-indicaties en prijs van het geneesmiddel. Er gelden echter uitzonderingen. Bij ernstige nierinsufficiëntie of nierfalen: geef UFH of LMWH met dosisaanpassing. Bij verhoogd bloedingsrisico: geef UFH. Geef eveneens UFH aan hemodynamisch onstabiele patiënten met een longembolie, indien nodig gevolgd door trombolyse.

VKA wordt minstens drie maanden doorgegeven en tot zes maanden als patiënten een hoog risico vertonen op recidief VTE maar geen verhoogd risico op bloedingen. Bespreek dit met de patiënt.

Kankerpatiënten met proximale DVT of PE moeten gedurende zes maanden behandeld worden met LMWH en dan opnieuw geëvalueerd worden alvorens therapie te verlengen.

Graduele compressiekousen worden aangeraden bij patiënten met DVT van het onderste lidmaat één week na diagnose of wanneer de zwelling voldoende is afgenomen, tenminste voor zover zij geen contra-indicaties hebben.

SIGN 2010

Als initiële behandeling wordt zowel bij PE al bij DVT van het onderste lidmaat aanbevolen om zo snel mogelijk te starten met LMWH of fondaparinux, al vanaf het moment dat er een vermoeden bestaat van VTE, totdat de INR met VKA ≥ 2 is én de behandeling minstens vijf dagen aan te houden.

Trombolyse wordt niet routinematig aangewend bij longembolie. PE-patiënten met een laag risico mogen ambulantly behandeld worden.

Intraveneuze UFH kan een alternatief zijn voor patiënten met DVT in bepaalde omstandigheden, bijvoorbeeld wanneer trombolysie wordt overwogen, onmiddellijk postoperatief of bij bloedingsrisico.

Kankerpatiënten met VTE worden bij voorkeur behandeld met LMWH in plaats van VKA en dit gedurende drie tot zes maanden. Nadien wordt een herevaluatie van de patiënt gedaan om te beslissen tot verdere behandeling of stopzetten van de behandeling.

In het algemeen moet men minstens drie maanden behandelen met VKA na een VTE en eventueel langer in individuele gevallen naargelang de uitlokkingsfactor van de eerste episode van VTE, de locatie en de ernst van VTE, of er een blijvende comorbiditeit (bvb. kanker) of antifosfolipiden antilichamen zijn, naargelang geslacht van de patiënt, zijn therapietrouw en zijn bloedingsrisico. Om het postflebitis syndroom te voorkomen wordt aan patiënten met DVT in het onderste ledemaat aangeraden om gedurende twee jaren graduele compressiekousen te dragen.

Conclusie:

Alle geselecteerde richtlijnen geven de voorkeur aan **LMWH** voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. Fondaparinux wordt door NICE 2012 en SIGN 2010 als evenwaardige optie gezien. Niet-gefractioneerde heparine en trombolysie zijn mogelijke alternatieven in bepaalde omstandigheden.

Bij **kanker**patiënten met VTE zijn LMWH unaniem eerste keus –te prefereren boven VKA- voor de langdurige behandeling en dit gedurende minstens drie maanden (ISTH 2013) of zes maanden (NICE 2012). SIGN 2010 heeft het over drie à zes maanden met nadien een herevaluatie van de kosten-baten. ACCP 2012 Therapy spreekt over ‘extended therapy’ waarbij periodisch geëvalueerd wordt. De geselecteerde richtlijnen geven aan om de behandeling **minstens drie maanden** lang aan te houden. NICE 2012 raadt aan om nog drie maanden langer te behandelen bij patiënten met een hoog risico op recidief VTE zonder verhoogd bloedingsrisico en ook ACCP 2012 Therapy en SIGN 2010 geven aan dat langdurige behandeling kan overwogen worden of de voorkeur geniet bij bepaalde patiënten in functie van uitlokkingsfactor, locatie en ernst van de eerste VTE-episode en andere risicofactoren. De verdere behandeling gebeurt best steeds in samenspraak met de patiënt.

3.4.4 Preventie van VTE postoperatief of bij immobilisatie

3.4.4.1 Majeure orthopedische chirurgie

ACCP 2012 Orthopedic prevention bespreekt richtlijnen ter preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten die totale heup- of knie arthroplastie ondergaan of die geopereerd worden omwille van heupfracturen.

Er wordt sterk aanbevolen om gedurende minstens 10 à 14 dagen intermitterende pneumatische compressie of een vorm van farmacologische tromboprofylaxe toe te passen: LMWH, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, laag-gedoseerde niet-gefractioneerde heparine, vitamine K-antagonist of aspirine. Qua timing wordt dit ten laatste 12h preoperatief of minstens 12h postoperatief aangeraden. De farmacologische tromboprofylaxe gebeurt bij voorkeur door toediening van LMWH. De ACCP 2012 raadt bovendien aan om de duur van de profylaxe te verlengen tot 35 dagen, ongeacht of de patiënt tegen die tijd reeds ontslagen is uit het ziekenhuis. Tijdens de hospitalisatie wordt dubbele profylaxe (mechanisch + farmacologisch) geprefereerd, tenzij de patiënt een hoog bloedingsrisico vertoont. Routinescreening van alle postoperatieve patiënten vóór hun thuiskomst is niet nodig.

De richtlijnen van **NICE 2010** zijn gelijkaardig. Voor patiënten die electief een knie- of heupprothese ondergaan of die een operatie ondergaan omwille van een heupfractuur, wordt een gecombineerde mechanische en farmacologische tromboprofylaxe aanbevolen. Start onmiddellijk bij aankomst in het ziekenhuis met mechanische profylaxe: elastische compressiekousen, veneuze impuls voetpomp of intermitterende pneumatische compressie. Ga hiermee door tot de patiënt terug mobiel is. Start de farmacologische tromboprofylaxe na de operatie: dabigatran (1-4h postop), fondaparinux (6h postop als hemostase is ingesteld), LMWH (6-12h postop), rivaroxaban (6-10h postop) of UFH (voor patiënten met nierfalen, 6-12h postop). Voor chirurgie na heupfractuur wordt een andere selectie naar voren geschoven: fondaparinux niet preoperatief (stop 24h op voorhand) en pas vanaf 6 uren postoperatief, LMWH 12 uren voor operatie stoppen en herstarten na 6 à 12 uren postoperatief, niet-gefractioneerde heparine (voor patiënten met nierfalen) ook 12 uren voor operatie stoppen en herstarten na 6 à 12 uren postoperatief

De duur van de farmacologische profylaxe hangt af van het soort chirurgie: voor heupchirurgie wordt 28 tot 35 dagen aangeraden; voor plaatsing van knieprothesen 10 tot 14 dagen.

Overweeg dubbele tromboprofylaxe voor patiënten die een andere vorm van orthopedische chirurgie ondergaan, gebaseerd op risico-inschatting en overleg met patiënt.

Volgens **SIGN 2010** moeten alle patiënten die een totale knie- of heupprothese krijgen zowel farmacologische tromboprofylaxe (met LMWH, fondaparinux, rivaroxaban of dabigatran) als mechanische tromboprofylaxe toegediend worden, tenzij er contra-indicaties bestaan. Wat de duur van de behandeling betreft, wordt enkel gerefereerd naar “langdurige profylaxe” zonder een concreet aantal weken of maanden.

Conclusie

Alle richtlijnen (ACCP 2012 Orthopedic prevention, NICE 2010 en SIGN 2010) prefereren een **langdurige dubbele tromboprofylaxe (mechanisch + farmacologisch)** voor patiënten die majeure orthopedische chirurgie ondergaan.

Voor ACCP 2012 is in de farmacologische profylaxe LMWH eerste keus ten opzichte van fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, niet-gefractioneerde heparine, VKA of aspirine en wordt deze farmacologische profylaxe ofwel minstens 12 uren vóór of na de operatie toegediend gedurende minstens 10-14d maar liefst 35d.

NICE 2010 geeft geen voorkeur voor LMWH, fondaparinux, dabigatran, rivaroxaban of niet-gefractioneerde heparine. Hun richtlijn beveelt aan om onmiddellijk te starten met mechanische tromboprofylaxe en pas na de operatie te starten met farmacologische profylaxe. Voor heupchirurgie wordt dit best gedurende 28 tot 35 dagen aangehouden; voor kniechirurgie slechts 10 tot 14 dagen.

Risicoinschatting alvorens tromboprofylaxe op te starten wordt aangeraden voor andere vormen van orthopedische chirurgie.

SIGN 2010 sluit zich bij deze vorige richtlijnen aan met de voorkeur voor een gecombineerde mechanische en farmacologische tromboprofylaxe zonder evenwel producten of behandelingsduur te specificeren.

3.4.4.2 Andere majeure chirurgie (niet-orthopedisch, niet-oncologisch)

ACCP 2012 Surgical prevention bespreekt de richtlijnen voor patiënten die een niet-orthopedische operatie ondergaan. Het gaat hier om algemene, abdominaal-pelvische, bariatrische, vasculaire en plastische chirurgie.

Eerst worden de patiënten ingedeeld in risicogroepen (op basis van de Rogers en Caprini scores).

Bij patiënten met een heel laag risico op VTE (<0,5%) is het niet nodig om farmacologische of mechanische tromboprofylaxe toe te passen, enkel zo vlug mogelijk terug in beweging komen.

Voor patiënten met een laag VTE risico (ca. 1.5%) stelt de ACCP mechanische profylaxe voor, bij voorkeur door intermitterende pneumatische compressie.

Bij een matig risico op VTE (3,0%) wordt aangeraden om LMWH of laag-gedoseerde niet-gefractioneerde heparine toe te dienen ofwel intermitterende pneumatische compressie.

Patiënten met een hoog risico op VTE (ca.6%) en een laag risico op bloedingen moeten zowel LMWH of niet-gefractioneerde heparine als elastische compressiekousen of intermitterende pneumatische compressie krijgen ter preventie van veneuze trombo-embolie.

NICE 2010 geeft quasi identieke richtlijnen voor gastro-intestinale, gynaecologische, urologische, laparoscopische en thoracale chirurgie. Ze bevelen aan om bij de patiënten met een risico op VTE (zie punt: risicofactoren) alvast mechanische tromboprofylaxe toe te dienen: elastische compressiekousen, veneuze impuls voetpompen of intermitterende pneumatische compressie.

Indien de patiënten een laag bleedingsrisico hebben, kan hieraan ook een farmacologische tromboprofylaxe toegevoegd worden. Voor alle vormen van algemene heelkunde met uitzondering van urologische, gynaecologische of thoracale chirurgie, wordt aangeraden om te behandelen met fondaparinux, LMWH of niet-gefractioneerde heparine (voor patiënten met nierfalen) en dit totdat de patiënt voldoende mobiel is, meestal gedurende 5 tot 7 dagen dus. Bij uro-gynaeco of thoracale heelkunde wordt fondaparinux afgeraden.

SIGN 2010 raadt aan om alle patiënten die abdominale chirurgie ondergaan en die een VTE-risico hebben o.w.v. de operatie of persoonlijke factoren tromboprofylaxe toe te dienen met mechanische methoden tenzij gecontra-indiceerd en eveneens farmacologische profylaxe met LMWH, niet-gefractioneerde heparine of fondaparinux.

Conclusie:

Alle richtlijnen (ACCP 2012, NICE 2010 en SIGN 2010) bevelen eerst een **risicoinschatting** aan om te bepalen of profylactische behandeling ter preventie van veneuze trombo-embolie noodzakelijk is. ACCP 2012 raadt volgens dit risico aan om geen tromboprofylaxe op te starten (heel laag risico), enkel mechanische profylaxe (laag risico), mechanische of farmacologische profylaxe (matig risico) of een dubbele tromboprofylaxe (hoog risico). Als profylactische behandelingen worden LMWH of niet-gefractioneerde heparine enerzijds en elastische compressiekousen en intermitterende pneumatische compressie anderzijds voorgesteld. Wanneer er een groot bleedingsrisico bestaat, moet eerst gestart worden met mechanische tromboprofylaxe eventueel gevolgd door farmacologische profylaxe indien het bleedingsgevaar geweken is. NICE 2010 raadt bij een **verhoogd VTE-risico** mechanische profylaxe aan in combinatie met farmacologische profylaxe als er een laag risico op bloedingen is. De farmacologische opties zijn LMWH, niet-gefractioneerde heparine of fondaparinux (niet bij uro-gynaecologische chirurgie of thoracale ingrepen). SIGN 2010 beschouwt **dubbele tromboprofylaxe** een must bij alle abdominale ingrepen bij patiënten met een VTE-risico.

Naast de mechanische maatregelen komen LMWH, niet-gefractioneerde heparine en fondaparinux in aanmerking als farmacologische profylaxe. De behandelingsduur wordt niet vermeld in de richtlijnen, behalve bij NICE 2010 waar aangeraden wordt om te stoppen met de tromboprofylaxe wanneer de patiënt terug mobiel is wat meestal het geval is na **5 à 7 dagen**.

3.4.4.3 Arthroscopie van de knie

ACCP 2012 Orthopedic prevention raadt geen tromboprofylaxe aan bij patiënten die een knie-arthroscopie ondergaan zonder voorgeschiedenis van VTE.

3.4.4.4 Gipsimmobilisatie

ACCP 2012 Orthopedic prevention raadt geen tromboprofylaxe aan bij patiënten met geïsoleerde kwetsuren aan het onderbeen (distaal van de knie) die immobilisatie als gevolg hebben.

NICE 2010 raadt aan om eerst een risico evaluatie te doen om te beslissen of een patiënt tromboprofylaxe nodig heeft. In dat geval kan LMWH of niet-gefractioneerde heparine gegeven worden tot het beengips verwijderd wordt.

3.4.4.5 Medische patiënt

De **ACCP 2012 Nonsurgical prevention** guideline bespreekt de preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten die omwille van een acute aandoening gehospitaliseerd worden.

Indien dergelijke patiënten een verhoogd tromboserisico hebben, wordt sterk aangeraden om tromboprofylaxe op te starten met LMWH, niet-gefractioneerde heparine of fondaparinux. De keuze van anticoagulans hangt af van de voorkeur van de patiënt, de therapietrouw, de praktische toedieningsmogelijkheden en de prijs van het farmacologisch product. Wanneer deze patiënten acuut bloeden of een ernstig bloedingsrisico vertonen, moet eerst gestart worden met mechanische profylaxe (elastische compressiekousen of intermitterende pneumatische compressie) tot het bloedingsrisico geweken is.

Farmacologische tromboprofylaxe wordt afgeraden bij gehospitaliseerde patiënten met een laag tromboserisico.

Gehospitaliseerde patiënten die initieel tromboprofylaxe krijgen toegediend in het ziekenhuis, moeten deze niet verderzetten na thuiskomst of einde van de immobilisatie.

ACP 2011 raadt sterk aan om het risico op veneuze trombo-embolie en op bloedingen eerst in te schatten bij gehospitaliseerde patiënten alvorens een preventieve behandeling te starten. Wanneer de voordelen zwaarder doorwegen dan de nadelen wordt farmacologische profylaxe met heparine of verwante producten aangeraden, maar geen mechanische profylaxe met elastische compressiekousen.

NICE 2010 beveelt enkel farmacologische tromboprofylaxe aan bij patiënten die een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie hebben. Mogelijke opties zijn fondaparinux, LMWH en UFH.

Mechanische tromboprofylaxe (elastische compressiekousen, veneuze impuls voetpompen of intermitterende pneumatische compressie) wordt enkel aangeraden bij contra-indicatie voor farmacologische tromboprofylaxe.

Bij patiënten die een beroerte hebben gehad, moet een hersenbloeding worden uitgesloten en het algemene bloedingsrisico laag zijn alvorens heparine-profylaxis toe te dienen. Tromboprofylaxe is enkel nodig indien de patiënt één of meerdere VTE-risicofactoren heeft zoals ernstige beperking van de mobiliteit, voorgeschiedenis van VTE, dehydratatie en/of comorbiditeit. Indien farmacologische tromboprofylaxe (nog) niet mogelijk is, kan mechanische tromboprofylaxe aangeboden worden met intermitterende pneumatische compressie of voetzoolimpuls toestellen; elastische compressiekousen worden afgeraden bij beroertepatiënten.

Ook **SIGN 2010** beveelt risk assessment aan en als blijkt dat het beter is tromboprofylaxe toe te dienen aan medische patiënten, dan valt de keuze op niet-gefractioneerde heparine, LMWH of fondaparinux.

Conclusie

Enkel medische patiënten met een **verhoogd risico** op veneuze trombo-embolie **zonder acute bloeding** moeten farmacologische profylaxe krijgen in de vorm van **LMWH, niet-gefractioneerde heparine** of fondaparinux (ACCP 2012, ACP 2011, NICE 2010, SIGN 2010). ACP 2011 geeft fondaparinux niet op als mogelijke farmacologische tromboprofylaxe. NICE 2010 waarschuwt om patiënten die een beroerte gehad hebben geen elastische compressiekousen te laten dragen en zeker te controleren of er geen hersenbloeding of andere acute bloedingen aanwezig zijn alvorens farmacologische tromboprofylaxe toe te dienen.

3.4.4.6 Lange-afstandsreizen

De enige richtlijnen die aanbevelingen formuleren voor lange-afstandsreizigers zijn **ACCP 2012 Nonsurgical prevention** en **SIGN 2010**.

Die eerste raadt het gebruik van aspirine, anticoagulantia of elastische compressiekousen ter preventie van VTE af in het geval van lange-afstandsreizen, tenzij de reiziger een verhoogd tromboserisico heeft. In deze gevallen moet de reiziger frequent bewegen, oefeningen doen voor de kuitspieren of indien mogelijk aan het gangpad van het vliegtuig zitten bij lange-afstandsvluchten. Reizigers met een verhoogd VTE-risico kunnen eveneens elastische compressiekousen dragen (kniekousen die 15 à 30 mmHg druk geven rond de enkels) gedurende de reis.

Volgens **SIGN 2010** moeten kosten en baten van eventuele VTE-profylaxe steeds besproken worden met de persoon voor de reis. Reizigers worden aangeraden om zo beweeglijk mogelijk te zijn vóór, tijdens en na de reis. Beenspieroefeningen worden aanbevolen. Elastische compressiekousen zijn niet standaard aangeraden. Wanneer ze toch gedragen worden, moeten ze goed passen.

Voor reizigers met een hoog risico op veneuze trombo-embolie kan farmacologische tromboprofylaxe overwogen worden in de vorm van LMWH.

3.4.4.7 Preventie van VTE bij kanker

Oncologische chirurgie

De **ISTH 2013**-richtlijn handelt over de behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten.

Dagelijkse injecties met LMWH of niet-gefractioneerde heparine drie maal daags worden sterk aanbevolen ter preventie van VTE in kankerpatiënten die een operatie ondergaan. Farmacologische profylaxe moet tussen de 12 en 2 uren preoperatief gestart worden en ten minste 7 tot 10 dagen volgehouden worden. Er is geen evidentie dat fondaparinux een goed alternatief is voor LMWH of dat het ene type LMWH beter zou zijn dan een ander type.

Langdurige tromboprofylaxe (4 weken) kan nuttig zijn voor kankerpatiënten met een hoog risico op VTE die majeure abdominale chirurgie ondergaan. Mechanische tromboprofylaxe wordt afgeraden als monotherapie, tenzij wanneer farmacologische tromboprofylaxe gecontra-indiceerd is.

Niet-chirurgische oncologie

ISTH 2013 raadt aan om gehospitaliseerde kankerpatiënten met beperkte mobiliteit te behandelen met LMWH, UFH of fondaparinux.

Tromboprofylaxe is niet routinematig aangewezen bij patiënten die chemotherapie krijgen. Primaire farmacologische tromboprofylaxe kan geïndiceerd zijn bij patiënten met uitgebreide lokale of uitgezaaide pancreaskanker of longkanker behandeld met chemotherapie op voorwaarde dat zij een laag bleedingsrisico hebben.

VTE profylaxe is wel aangeraden voor patiënten die behandeld worden met thalidomide of

lenalidomide gecombineerd met steroïden en/of chemotherapie. In deze gevallen hebben VKA, LMWH of laag-gedoseerde aspirine gelijkaardige effecten.

ACCP 2012 Nonsurgical prevention raadt tromboprofylaxe (met LMWH, UFH of VKA) af bij kankerpatiënten die buiten het ziekenhuis verblijven –ook met centraal veneuze katheters- en die geen bijkomende risicofactoren voor VTE vertonen. Bijkomende risicofactoren zijn bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van veneuze trombose, immobilisatie of behandeling met hormonen, angiogeneseremmers, thalidomide of lenalidomide. Ambulante patiënten met vaste tumoren en bijkomende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie maar met een laag risico op bloedingen, krijgen wel best preventief LMWH of UFH.

Ook **NICE 2010** raadt af om ambulante kankerpatiënten routinematig farmacologische of mechanische tromboprofylaxe aan te bieden. Enkel aan kankerpatiënten met een verhoogd VTE-risico kan tromboprofylaxe worden gegeven: fondaparinux, LMWH of niet-gefractioneerde heparine. **SIGN 2010** beschouwt het risico op veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten over het algemeen als hoog en raadt bijgevolg wel profylactische behandeling aan met LMWH, niet-gefractioneerde heparine of fondaparinux gedurende de hospitalisatie.

Conclusie

Kankerpatiënten die niet geopereerd worden en **geen andere bijkomende risicofactoren** voor veneuze trombo-embolie vertonen moeten volgens de richtlijnen (ISTH 2013, ACCP 2012, NICE 2010, SIGN 2010) **niet routinematig profylactisch behandeld** worden. SIGN 2010 raadt wel tromboprofylaxe aan van kankerpatiënten tijdens hospitalisatie. Wanneer kankerpatiënten tromboprofylactisch behandeld worden, zijn LMWH en niet-gefractioneerde heparine algemeen de beste keus.

4 Samenvatting van de resultaten: Behandeling van veneuze trombo-embolie

4.1 Initiële behandeling van veneuze trombo-embolie

4.1.1 Antistolling versus placebo als initiële behandeling

Er zijn maar weinig studies die een actieve behandeling hebben vergeleken met een placebo bij patiënten met een VTE. Alle beschikbare studies worden besproken in het literatuuroverzicht dat werd uitgevoerd bij de vorige consensusconferentie over VTE. Geen van deze studies voldoen aan onze huidige inclusiecriteria (kleine aantallen).

4.1.2 Antistolling versus antistolling bij de initiële behandeling

We konden geen studies vinden waarin verschillende actieve behandelingen alleen tijdens de initiële behandelingsfase werden vergeleken. In de bestaande studies werd LMWH vergeleken met NFH of fondaparinux, wat geen onderzoeksvraag was in deze review.

In enkele studies werden behandelingen vergeleken tijdens de initiële fase én tijdens een extensiefase. Die worden besproken in het volgende hoofdstuk. De meeste studies hebben verschillende behandelingen tijdens de extensiefase van de behandeling vergeleken na een (gemeenschappelijke) initiële behandeling van 5-14 dagen.

4.1.3 Duur van initiële behandeling

Er werden geen studies gevonden.

4.2 Initiële behandeling en langetermijnbehandeling in de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie

4.2.1 Nieuwe anticoagulantia versus standaardbehandeling

4.2.1.1 Rivaroxaban versus enoxaparine gevolgd door een vitamin K antagonist bij patiënten met VTE

Rivaroxaban 15mg bid, then 20mg/d versus standard therapy with enoxaparin 1mg/kg bid followed by adjusted dose VKA in patients with symptomatic DVT or PE			
Bibliography: Einstein DVT 2010(4), Einstein PE 2012(5)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI) Absolute effect	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 2.2% vs 2.9% HR: 0.67 (95% CI 0.44 to 1.02) Einstein PE 2012 (PE patients) 2.4% vs 2.1% HR=1.13 (95%CI 0.77 to 1.65)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, noninferiority design Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Symptomatic recurrent VTE (PO)	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 2.1% vs 3.0% HR: 0.68 (95 % CI 0.44 to 1.04); SS, p<0.001 for noninferiority Einstein PE 2012 (PE patients) 2.1% vs 1.8% HR= 1.12 (95% CI 0.75 to 1.68) SS, p=0.003 for noninferiority	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 open label, unclear noninferiority reporting Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Major or clinically relevant nonmajor bleeding (PO)	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 8.1% vs 8.1% HR: 0.97 (95% CI 0.76 to 1.22) Einstein PE 2012 (PE patients) 10.3% vs 11.4% HR= 0.90 (95% CI 0.76 to 1.07)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Any major bleeding	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 0.8% vs 1.2% HR: 0.65 (95% CI 0.33 to 1.30) Einstein PE 2012 (PE patients) 1.1% vs 2.2% HR: 0.49 (95% CI 0.31 to 0.79) SS in favour of rivaroxaban	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:-1 Directness:OK Imprecision:OK

In twee RCT's werd orale rivaroxaban vergeleken met de standaardbehandeling met enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist in aangepaste dosis voor de behandeling van symptomatische VTE. In de ene studie (Einstein DVT 2010) werden enkel patiënten met

symptomatische DVT (met exclusie van symptomatische longembolie) ingesloten, in de andere studie (Einstein PE 2012) patiënten met symptomatische longembolie(al dan niet met DVT). In de Einstein DVT studie had ongeveer 72% van de patiënten vóór de randomisatie 1 of 2 dagen behandeling met LMWH, heparine of fondaparinux gekregen. In de Einstein PE studie had ongeveer 92% van de patiënten 1 of 2 dagen zulke pre-randomisatie behandeling gekregen. Dit betekent dat we onvoldoende gegevens hebben over de werkzaamheid van rivaroxaban in vergelijking met enoxaparine tijdens de eerste 24 tot 48 uur van de behandeling.

De behandelingsduur bedroeg 3, 6 of 12 maanden, zoals bepaald door de behandelende arts vóór randomisatie.

Beide studies hebben een non-inferiority design.

Er is geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen de twee behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Ter preventie van recidiverende symptomatische VTE is rivaroxaban niet-inferieur ten opzichte van de standaardbehandeling met enoxaparine en VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Tussen de twee behandelingsgroepen is geen significant verschil waargenomen in het totale aantal ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij patiënten met longembolie treden er significant minder ernstige bloedingen op met rivaroxaban dan met de standaardbehandeling. Bij patiënten met DVT is dat verschil niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

4.2.1.2 Apixaban versus enoxaparin gevolgd door een vitamin K antagonist bij symptomatic VTE

Apixaban 10mg bid, followed by 5mg bid versus enoxaparin followed by warfarin (INR 2-3) for acute VTE			
Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY(6)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5395 (1 study) 6m	Apixaban: 1.5% Enox+warf: 1.9% RR=0.79 (0.53 to 1.19) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK, but unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Recurrent symptomatic VTE or death related to VTE (PO)	5395 (1 study) 6m	2.3% vs 2.7% RR= 0.84 (0.60 to 1.18), p-value for non-inferiority < 0.001	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK, but unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding (PO)	5395 (1 study) 6m	0.6% vs 1.8% RR=0.31 (95%CI 0.17 to 0.55) SS in favour of apixaban	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 non-inferiority design, and unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Clinically relevant non-major bleeding	5395 (1 study) 6m	3.8% vs 8.0% RR=0.48 (95%CI 0.38 to 0.60) SS in favour of apixaban	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK

In deze RCT werden patiënten met acute VTE (DVT of longembolie) gerandomiseerd naar een behandeling met apixaban (10 mg 2x/d gedurende 7 dagen, gevolgd door 5 mg 2x/d) of een klassieke behandeling (enoxaparine 1 mg/kg/12 u gedurende minstens 5 dagen en warfarine gelijktijdig gestart – streef-INR 2-3).

Ongeveer 86% van de patiënten had vóór de randomisatie reeds een behandeling met LMWH, heparine of fondaparinux ontvangen (ongeveer 55% tot 24 uur, ongeveer 30% tot 48 uur). Dit betekent dat we onvoldoende gegevens hebben over de werkzaamheid van apixaban in vergelijking met enoxaparine in de eerste 24 tot 48 uur van de behandeling.

De duur van de behandeling en de follow-up was 6 maanden. Het was een non-inferioriteitsstudie.

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de twee groepen.

GRADE: HIGH quality of evidence

Apixaban bleek niet-inferieur ten opzichte van een conventionele behandeling voor een samengesteld eindpunt van recidief van symptomatische VTE en VTE-gerelateerd overlijden.

GRADE: HIGH quality of evidence

De incidenties van ernstige bloeding en klinisch relevante niet-ernstige bloeding waren significant lager met apixaban dan met de klassieke behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.2.2 Farmacologische behandeling (+ compressiekousen) versus geen behandeling (+ compressiekousen)

4.2.2.1 Nadroparine+ elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen bij kuitspiervene trombose

Er zijn zeer weinig studies die de behandeling van distale DVT onderzoeken. De meeste studies over behandeling van DVT includeren enkel proximale DVT, of vermelden niet of en hoeveel patiënten met distale DVT werden geïncludeerd.

Slechts 1 studie over distale veneuze trombose was voldoende groot om geïncludeerd te worden in deze literatuurstudie. Het betrof enkel patiënten met een trombose van de kuitspiervene.

De resultaten worden weergegeven in deze tabel.

Nadroparin 180u/kg once daily and compression therapy versus compression therapy in calf muscle vein thrombosis			
Bibliography: Schwarz 2010(7)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	109 (1 study) 3m	0 vs 0 NT	Not applicable
Progression into deep veins	109 (1 study) 3m	3.7% vs 2.8% (distal veins) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 open label Consistency:NA Directness:? Imprecision: low event rates
PE	109 (1 study) 3m	0 vs 0 NT	Not applicable
Major bleeding	109 (1 study) 3m	0 vs 0 NT	Not applicable

In deze studie werden 109 patiënten met geïsoleerde trombose van de kuitvenen via randomisatie toegewezen aan ofwel de groep met nadroparine + compressiekousen of de groep met enkel compressiekousen. Het primaire eindpunt was progressie tot in de diepe venen of longembolie.

Er zijn geen sterfgevallen, gevallen van longembolie of van ernstige bloedingen waargenomen in de studie.

GRADE: not applicable

Progressie tot DVT (enkel distale venen) is waargenomen bij 2 patiënten van elke groep. Het verschil was statistisch niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3 Langetermijnbehandeling in de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie

4.3.1 Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K antagonist

Long term LMWH versus VKA for patients with VTE			
Bibliography: meta-analysis Nice 2012(8) included these RCTs: Beckman 2003(9); Daskalopoulos 2005(10); Gonzalez-Fajardo 2008(11), Hamann 1998(12), Das 1996(13), Gonzalez-Fajardo 1999(14), Lopaciuk 1999(15), Lopez-Beret 2001(16), Pini 1994(17), Veiga 2000(18), Cesarone 2003(19), Deitcher 2006(20); Hull 2006(21); Lee 2003(22); Lopez Beret 2001(16); Meyer 2002(23), Perez-de-Llano 2010(24), Romera 2009(25)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	2953 (16 studies) 3m-6m	16.5% vs 16.4% RR: 0.99 (95%CI 0.85 to 1.15)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment, open label Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
All-cause mortality – subgroup DVT	1872 (11 studies) 3m-6m	7.4% vs 6.7% RR: 1.1 (95%CI 0.79 to 1.51)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
All-cause mortality – subgroup PE	162 (2 studies) 3m-6m	4.3% vs 0% RR: 3.28 (95%CI 0.38 to 28.33)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Recurrent VTE	2916 (16 studies) 3m-6m	7.8% vs 11.6% RR: 0.68 (95%CI 0.54 to 0.85) SS in favour of LMWH Absolute effect: 37 fewer per 1000 (95% CI 17 fewer to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Recurrent VTE – subgroup DVT	1845 (11 studies) 3m-6m	8.6% vs 11.6% RR: 0.74 (95%CI 0.56 to 0.97) SS in favour of LMWH Absolute effect: 30 fewer per 1000 (95% CI 3 fewer to 51 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Recurrent VTE – Subgroup PE	162 (2 studies) 3m-6m	4.3% vs 0% RR: 3.28 (95%CI 0.38 to 28.33)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Major bleeding	2762 (15 studies) m-6m	3.3% vs 4.1% RR: 0.79 (95%CI 0.55 to 1.16)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In een systematische review en meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE-richtlijnen van 2012 voor veneuze trombo-embolie, werd laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie. Dit omvat 16 RCT's van patiënten met ofwel acute DVT (met uitzondering van longembolie), acute longembolie of acute VTE (zowel DVT als longembolie).

Uit alle studies bleek dat er geen significant verschil in mortaliteit was tussen de behandeling met LMWH en met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was ook geen significant verschil in mortaliteit als enkel RCT's van patiënten met DVT werden bekeken (met uitsluiting van patiënten met longembolie).

Er bleek evenmin een significant verschil in mortaliteit uit 2 studies waarin enkel patiënten met longembolie werden ingesloten.

GRADE: LOW quality of evidence

Uit alle studies bleek dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH in vergelijking met VKA (RR: 0,68; 95% BI 0,54 tot 0,85).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Uit studies waarin enkel patiënten met DVT (met uitsluiting van patiënten met longembolie) werden ingesloten, bleek dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH in vergelijking met VKA (RR: 0,74; 95% BI 0,56 tot 0,97).

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen significant verschil in het aantal recidieven van VTE in 2 studies waarin enkel patiënten met longembolie werden ingesloten.

GRADE: LOW quality of evidence

In geen enkele studie werd een significant verschil in ernstige bloedingen gezien tussen LMWH en VKA.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.2 Heparine met laag moleculair gewicht versus vitamine K antagonist bij patiënten met kanker

Long term LMWH versus VKA for cancer patients with VTE			
Bibliography: meta-analysis Nice 2012(8) included these RCTs: Romera 2009(25), Cesarone 2003(19), Deitcher 2006(20); Hull 2006(21); Lee 2003(22); Lopez Beret 2001(16); Meyer 2002(23)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	1415 (7 studies) 3m-12m	28.4% vs 29.8% RR: 0.95 (95%CI 0.81 to 1.11) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment, open label Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Recurrent VTE	1144 (5 studies) 3m-6m	7% vs 14.1% RR: 0.5 (95%CI 0.35 to 0.71) SS in favour of LMWH	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	1155 (5 studies) 3m-6m	6.2% vs 6.2% RR: 1 (95%CI 0.64 to 1.58) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In een systematische review en meta-analyse, uitgevoerd voor de NICE-richtlijnen van 2012 voor veneuze trombo-embolie, werd laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) vergeleken met vitamine K-antagonisten (VKA) voor de vervolgfase van de behandeling van veneuze trombo-embolie bij kankerpatiënten. De review omvatte 7 RCT's van kankerpatiënten met VTE.

Er is geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen de behandeling met LMWH en met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Uit alle studies blijkt dat er significant minder recidief van VTE optreedt met LMWH dan met VKA. RR: 0,5 (95% BI 0,35 tot 0,71).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij vergelijking van LMWH en VKA komt in geen enkele studie een significant verschil in ernstige bloedingen naar voren.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.3 Dabigatran versus vitamine K antagonist na 10d initiële behandeling

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (target INR 2.0 to 3.0) for VTE, after initial parenteral anticoagulation for 5-9 days			
Bibliography: meta-analysis Fox 2012(26) included these RCTs: Schulman 2011 RE-COVER II(27), Schulman 2009 RE-COVER I(28)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5107 (2 studies) 6m	Fox 2012 RR: 1.00 (95%CI, 0.67 to 1.50) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 >10% drop-out, no ITT, non-inferiority trials Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Recurrent VTE	5107 (2 studies) 6m	Fox 2012 RR: 1.09 (95%CI, 0.76 to 1.57) NS Schulman 2009 only 2.4% vs 2.1% HR: 1.10 (CI 0.65 to 1.84) p<0.001 for noninferiority	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	5107 (2 studies) 6m	Fox 2012 RR: 0.76 (95%CI, 0.49 to 1.18) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	2564 (1 study) 6m	Schulman 2009 only 5.6% vs 8.8% HR: 0.63(95%CI 0.47 to 0.84) SS in favor of dabigatran	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 non-inferiority trial, >10% exclusion, no ITT Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Any bleeding event	2564 (1 study) 6m	Schulman 2009 only 16.1% vs 21.9% HR: 0.71(95%CI 0.59 to 0.85) SS in favor of dabigatran	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK

In twee studies (Schulman 2009 en Schulman 2011) werd dabigatran 150 mg tweemaal per dag vergeleken met een behandeling met warfarine (streef-INR 2-3), na een parenterale antistolling gedurende 5-9 dagen bij patiënten met acute VTE. Een van die studies (Schulman 2011) is nog niet gepubliceerd, maar er is een meta-analyse uitgevoerd van beide studies (Fox 2012) aan de hand van de ongepubliceerde gegevens.

Beide waren non-inferioriteitsstudies.

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen de behandeling met dabigatran en die met warfarine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het percentage recidief van VTE verschilde niet significant tussen beide behandelingen. Dabigatran bleek niet-inferieur aan warfarine bij de preventie van recidief van VTE. De vooraf gestelde grenzen voor niet-inferioriteit waren vrij hoog.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen significant verschil in het aantal ernstige bloedingen tussen beide behandelingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het totale aantal bloedingen en het aantal ernstige plus klinisch relevante niet-ernstige bloedingen was significant lager met dabigatran dan met warfarine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.3.4 Dabigatran versus vitamine K antagonist na 10d initiële behandeling bij patiënten met kanker

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3), after initial parenteral anticoagulation (5-9 days) for the long-term treatment (6 mo) of VTE in patients with cancer			
Bibliography: 1 RCT Schulman 2009 RE-COVER I(28), reported in systematic review: Akl 2011(29)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	112 (1 study)	9.4% vs 10.5% RR= 0.89 (95% CI 0.30 to 2.61) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1: non-inferiority trial, >10% exclusion, no ITT Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1: wide CI
Recurrent venous thromboembolism	112 (1 study)	3.1% vs 5.3% RR= 0.59 (95% CI 0.10 to 3.43) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 non-inferiority trial, >10% exclusion, no ITT Consistency:NA Directness: OK Imprecision:-1: wide CI
Major bleeding	112 (1 study)	7.8% vs 5.3% RR= 0.59 (95% CI 0.10 to 3.43) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1: non-inferiority trial, >10% exclusion, no ITT Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1: wide CI

In een Cochrane review werd een subgroepanalyse uitgevoerd van kankerpatiënten die waren opgenomen in een RCT waarin dabigatran (2x 150 mg) werd vergeleken met warfarine (INR 2.0-3.0) bij de behandeling van symptomatische DVT en longembolie. Beide groepen kregen eerst een parenterale antistolling gedurende een mediane duur van 9 dagen.

Deze non-inferioriteitsstudie werd uitgevoerd bij 2564 patiënten, onder wie 4% kanker had. Deze subgroep werd vooraf gespecificeerd.

Het verschil in sterfte tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Het verschil in de frequentie van recidiverende veneuze trombo-embolie tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Het verschil in frequentie van ernstige bloedingen tussen dabigatran en warfarine is niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.5 Dabigatran versus vitamine K antagonist na minstens 3 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Dabigatran 150mg bid versus warfarin (INR 2-3) after >3m long term treatment, for the prevention of recurrent VTE			
Bibliography: Schulman 2013-RE-MEDY(30)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	2866 (1 study) 36m	1.2% vs 1.3% HR= 0.90 (95%CI 0.47 to 1.72) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 non-inferiority, protocol alterations Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 low event rates
Recurrent or fatal VTE (PO)	2866 (1 study) 36m	1.8% vs 1.3% HR= 1.44 (95 CI 0.78 to 2.64) p for noninferiority=0.01	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 non-inferiority poor reporting. Wide margin? Consistency:NA Directness:OK Imprecision:see study quality
Symptomatic DVT	2866 (1 study) 36m	1.2% vs 0.9% HR= 1.32 (95%CI 0.64 to 2.71) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1
Symptomatic nonfatal PE	2866 (1 study) 36m	0.7% vs 0.4% HR= 2.04 (95%CI 0.70 to 5.98) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1
Major bleeding	2866 (1 study) 36m	0.9% vs 1.8% HR= 0.52 (95%CI 0.27 to 1.02) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1
Major or clinically relevant bleeding event	2866 (1 study) 36m	5.6% vs 10.2% HR= 0.54 (95%CI 0.41 to 0.71) SS in favour of dabigatran	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Acute coronary syndrome	2866 (1 study) 36m	0.9% vs 0.2% p= 0.02 in favour of warfarin	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 low event rates

Voor deze studie werden patiënten met een doorgemaakt VTE gerekruteerd die daarvoor een langetermijnbehandeling met anticoagulantia kregen gedurende 3-12 maanden. Ze werden via randomisatie toegewezen aan een behandeling met dabigatran 150 mg 2x/d. of met warfarine (INR –streefwaarde 2-3), voor maximaal 36 maanden. Het ging om een non-inferioriteitsstudie.

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen de dabigatrangroep en de warfarinegroep.
GRADE: LOW quality of evidence

Ter preventie van recidief van VTE of fatale VTE blijkt dabigatran niet-inferieur ten opzichte van warfarine. De kwaliteit van de studie en de keuze van de non-inferioriteitsmarge zijn echter enigszins omstreden.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Voor symptomatische DVT of symptomatische niet-fatale longembolie was er geen significant verschil tussen de beide behandelingsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Voor ernstige bloedingen was er geen significant verschil tussen de beide behandelingen.

GRADE: LOW quality of evidence

In vergelijking met warfarine traden er met dabigatran significant minder ernstige of klinisch relevante bloedingen op.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In vergelijking met warfarine deden er zich met dabigatran significant meer gevallen van acuut coronair syndroom voor.

GRADE: LOW quality of evidence

4.4 Duur van de langetermijnbehandeling

4.4.1 6 maand behandeling versus 3 maand behandeling

6 months versus 3 months of anticoagulation for VTE			
Bibliography: meta-analysis Nice 2012(8) included these RCTs: Campbell 2007(31), Schulman 1985(32)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
All cause mortality	789 (2 studies) 1-2y	5.3% vs 4.4% RR: 1.2 (95% CI 0.64 to 2.24) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 unclear allocation concealment or randomization, open label, 10% drop out Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1 wide CI; power?
VTE recurrence	789 (2 studies) 1-2y	7% vs 8.2% RR: 0.85 (95% CI 0.52 to 1.39) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	789 (2 studies) 1-2y	2.1% vs 0% RR: 16.51 (95% CI 0.96 to 285) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-2 wide CI low power

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

NICE 2012 heeft een meta-analyse uitgevoerd van 2 studies waarin een behandeling van 6 maanden werd vergeleken met een van 3 maanden bij de preventie van een recidief van VTE.

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen beide groepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen significant verschil in het percentage recidief van VTE.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen significant verschil in het percentage ernstige bloedingen. Gezien het kleine aantal events was de studie niet krachtig genoeg om duidelijke conclusies te trekken.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.4.2 Langere duur versus kortere duur behandeling

Longer (6-42m) versus shorter (3-6m) duration of oral anticoagulation for VTE			
Bibliography: meta-analysis Nice 2012(8) included these RCTs: Agnelli 2003(33)WODIT-PE Trial, Agnelli 2001(34)WODIT Trial, Campbell 2007(31), Eischer 2009(35)AUREC-FVIII, Farraj 2004(36), Kearon 1999(37), Schulman 1997(38)DURAC II trial, Schulman 1985(32)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
All cause mortality	1855 (7 studies) 10m-4y treatment: 6-42m vs 3-6m	5.6% vs 5.5% RR: 0.99 (95% CI 0.68 to 1.45) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, but OK Consistency: OK Directness: -1 very different durations Imprecision: OK
VTE Recurrence	1889 (8 studies) 10m-4y treatment: 6-42m vs 3-6m	7.8% vs 12.9% RR: 0.57 (95% CI 0.34 to 0.97) SS in favour of longer duration Absolute effect: 56 fewer per 1000 (95% CI from 4 fewer to 85 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 Imprecision: OK
VTE Recurrence – subgroup: 1st episode	789 (2 studies) 1-1.5y treatment: 6m vs 3m	7% vs 8.2% RR: 0.85 (95% CI 0.52 to 1.39) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 allocation concealment, random, 10% drop out Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
VTE Recurrence – subgroup: 2nd episode	247 (2 studies) 2-4y treatment: 12-42,7m vs 6m	3.2% vs 19.8% RR: 0.25 (95% CI 0.04 to 1.75) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 Imprecision: -1
Major bleeding	1829 (7 studies) treatment: 6-42m vs 3-6m	3.4% vs 0.9% RR 2.83 (95% CI 1.34 to 5.97) SS in favour of shorter duration Absolute effect: 16 more per 1000 (95% CI from 3 more to 44 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 Imprecision: OK

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

NICE 2012 heeft een meta-analyse uitgevoerd van alle RCT's waarin een lange behandeling werd vergeleken met een korte behandeling bij de preventie van recidief van VTE. De duur van de behandeling liep sterk uiteen: lange behandelingen duurden 6 tot 42 maanden, korte behandelingen duurden 3 tot 6 maanden. De studiepopulaties verschilden mogelijk op het vlak van hun risico op recidief: sommige studies namen alleen patiënten op met een niet-uitgelokte VTE, andere alleen patiënten met een eerste episode van VTE en nog andere alleen patiënten met een tweede episode van VTE. Het is moeilijk om een sterke conclusie te trekken uit deze meta-analyse

Bij vergelijking tussen de lange en de korte behandeling werd geen significant verschil in mortaliteit gezien.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van recidief van VTE was lager met de lange behandeling dan met de korte behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen significant verschil in de incidentie van recidief van VTE gezien in populaties met een eerste episode van VTE. Er werd ook geen significant verschil gezien in de incidentie van recidief in populaties met een tweede episode van VTE.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Er traden significant meer ernstige bloedingen op met de lange behandeling dan met de korte behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.4.3 Dabigatran versus placebo na minstens 6 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Dabigatran 150mg bid versus placebo after long term treatment, for the prevention of recurrent VTE			
Bibliography: Schulman 2013-RE-SONATE(30)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrent or fatal VTE or unexplained death (PO)	1353 (1study) 6m	0.4% vs 5.6% HR= 0.08 (95%CI 0.02 to 0.25) SS in favour of dabigatran	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic DVT	1353 (1study) 6m	0.3% vs 3.3% No statistical test	Not applicable
Symptomatic nonfatal PE	1353 (1study) 6m	0.1% vs 2.1% No statistical test	Not applicable
Major bleeding	1353 (1study) 6m	0.3% vs 0% HR= not estimable	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision: -2 no event in placebo group
Major or clinically relevant bleeding event	1353 (1study) 6m	5.3% vs 1.8% HR= 2.92 (95%CI 1.52 to 5.60) SS in favour of placebo	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Acute coronary syndrome	1353 (1study) 6m	0.1% vs 0.2% NT	Not applicable

Voor deze studie werden patiënten gerekruteerd die een VTE hadden doorgemaakt en die daarvoor een langetermijnbehandeling met anticoagulantia kregen gedurende 6 tot 18 maanden. Ze werden via randomisatie toegewezen tot een behandeling met dabigatran 150mg 2x/d of tot een placebo, voor nog eens 6 maanden.

Mortaliteit werd niet als afzonderlijk eindpunt vermeld.

Het aantal gevallen van recidief van VTE (al dan niet fataal) of onverklaarbaar overlijden (als samengesteld eindpunt) lag significant hoger in de placebogroep. In de meeste gevallen ging het om VTE.

GRADE: HIGH quality of evidence

Het aantal ernstige bloedingen was in beide groepen uiterst laag (0 incidenten in de placebogroep).

GRADE: LOW quality of evidence

Ernstige bloedingen of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen (als samengesteld eindpunt) kwamen vaker voor in de dabigatran-groep. Het verschil is statistisch significant.
GRADE: HIGH quality of evidence

4.4.4 Apixaban versus placebo na minstens 6 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Apixaban 2.5mg bid or 5mg bid versus placebo after long term treatment (6-12m) for VTE, for the prevention of recurrent VTE			
Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY-EXT(39)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrent VTE or death from any cause (PO)	2486 (1 study) 12m	Apix 2.5 vs apix 5 vs pla 3.8% vs 4.2% vs 11.6% Apix 2.5 vs pla: RR=0.33 (95% CI 0.22 to 0.48) SS in favour of apixaban 2.5 Apix 5 vs pla: RR=0.36 (95% CI 0.25 to 0.53) SS in favour of apixaban 5	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Recurrent VTE, VTE-related death, myocardial infarction, stroke, or cardiovascular disease-related death	2486 (1 study) 12m	2.1% vs 2.3% vs 10.0% Apix 2.5 vs pla: RR= 0.21 (95%CI 0.13 to 0.35) SS in favour of apixaban 2.5 Apix 5 vs pla: RR= 0.23 (95%CI 0.14 to 0.38) SS in favour of apixaban 5	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	2486 (1 study) 12m	0.2% vs 0.1% vs 0.5% Apix 2.5 vs pla: RR= 0.49 (95%CI 0.09 to 2.64) NS Apix 5 vs pla: RR=0.25 (95%CI 0.03 to 2.24) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-2 very wide CI; low event rates
Clinically relevant non-major bleeding	2486 (1 study) 12m	3.0% vs 4.2% vs 2.3% Apix 2.5 vs pla: RR= 1.29 (95% CI 0.72 to 2.33) NS Apix 5 vs pla: RR= 1.82 (95%CI 1.05 to 3.18) SS (more bleeding with apixaban 5 mg)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 wide CI

Voor deze studie werden patiënten met een recent doorgemaakte VTE (65% DVT, 35% LE) gerekruteerd die daarvoor een standaard langetermijnbehandeling of een behandeling met apixaban gedurende 6-12 maanden kregen. Ze werden via randomisatie toegewezen aan de groep die apixaban 2,5 mg b.i.d., 5 mg b.i.d. of placebo kreeg, voor nog eens 12 maanden. Gemiddeld 13% van de patiënten had in de voorgeschiedenis reeds een eerdere VTE doorgemaakt.

Mortaliteit werd niet vermeld als afzonderlijk resultaat.

In vergelijking met de placebogroep lag in de groep die een behandeling met apixaban kreeg het aantal gevallen van recidief van VTE of overlijden door om het even welke oorzaak (als samengesteld eindpunt) significant lager.

GRADE: HIGH quality of evidence

In vergelijking met de placebogroep lag in de groep die een behandeling met apixaban kreeg het aantal gevallen van recidief van VTE, sterfgevallen als gevolg van VTE, myocardinfarct, beroerte of sterfgevallen als gevolg van cardiovasculaire aandoeningen (als samengesteld eindpunt) significant lager.

GRADE: HIGH quality of evidence

Het aantal ernstige bloedingen was laag. Er was geen significant verschil in ernstige bloedingen tussen de groepen die een behandeling met apixaban kregen en de placebogroep, maar de resultaten zijn niet zeer nauwkeurig.

GRADE: LOW quality of evidence

Voor klinisch relevante niet-ernstige bloedingen was er geen significant verschil tussen apixaban 2,5 mg b.i.d. en placebo. Het verschil tussen apixaban 5mg b.i.d. en placebo was voor dat resultaat echter wel significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.4.5 Rivaroxaban versus placebo na minstens 6 maand langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Rivaroxaban 20mg/d versus placebo for VTE, in patients who had completed 6-12 m of treatment			
Bibliography: EINSTEIN-extension 2010(4)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1197 (1 study) 6m-12m	0.2% vs 0.3% No statistical test	NOT APPLICABLE
Symptomatic recurrent VTE (PO)	1197 (1 study) 6m-12m	1.3% vs 7.1% HR: 0.18 (95% CI 0.09 to 0.39) SS in favour of rivaroxaban	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major or clinically relevant nonmajor bleeding (PO)	1197 (1 study) 6m-12m	6.0% vs 1.2% HR: 5.19 (95% CI 2.3 to 11.7) SS in favour of placebo	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	1197 (1 study) 6m-12m	0.7% vs 0% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-2 low event rates

In deze studie zijn patiënten ingesloten die voor een VTE-episode (DVT of longembol) 6 tot 12 maanden behandeling kregen met een VKA of met rivaroxaban. Ze werden door randomisatie ingedeeld, ofwel in de groep die 20 mg rivaroxaban per dag kreeg, ofwel in de placebogroep. De studieduur bedroeg 6 of 12 maanden. 14.1% tot 17.9% van de patiënt hadden reeds een eerdere VTE episode doorgemaakt.

De mortaliteit lag in beide groepen zeer laag. Er werd geen statische controle uitgevoerd.

GRADE: NOT APPLICABLE

Er trad significant minder recidief van symptomatische VTE op bij patiënten die rivaroxaban kregen dan bij patiënten die een placebo kregen (HR: 0,18; 95% BI 0,09 tot 0,39).

GRADE: HIGH quality of evidence

Er traden significant meer ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen op bij patiënten die rivaroxaban kregen (HR: 5,19 95% BI 2,3 tot 11,7).

GRADE: HIGH quality of evidence

Het aantal ernstige bloedingen lag zeer laag. Het verschil tussen rivaroxaban en placebo was niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Een lager aantal VTE-episodes met rivaroxaban gaan gepaard met bijna een bij even sterk verhoogd aantal bloedingen. Het klinisch voordeel van een behandeling dient dus in vraag gesteld te worden.

4.4.6 Lage dosis aspirine versus placebo na langetermijnbehandeling met anticoagulantia

Aspirin 100mg/d versus placebo after long-term treatment with vitamin K antagonists, for the prevention of recurrent VTE			
Bibliography: Becattini 2012-WARFASA(40), Brighton 2012-ASPIRE(41)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1225 (2 studies) 2-4y	<u>Becattini 2012</u> 1.4% per year vs 1.3% per year HR=1.04 (95%CI: 0.32 to 3.42) NS <u>Brighton 2012</u> 3.9% vs 4.4% (rate over median 37.2m) NT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 secondary endpoints Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1, wide CI, low event rates
Recurrent VTE (symptomatic DVT or PE, nonfatal or fatal PE)	1225 (2 studies) 2-4y	<u>Becattini 2012</u> 6.6% vs 11.2% per year HR=0.58 (95%CI: 0.36 to 0.93) SS in favour of aspirin <u>Brighton 2012</u> 4.8% per year vs 6.5% per year HR= 0.74 (95% BI 0.52 to 1.05) NS, p=0.09	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 moderate drop-out Consistency:OK Directness:-1 difference in baseline recurrence rate: different risk populations Imprecision:OK
Major bleeding or clinically relevant nonmajor bleeding	1225 (2 studies) 2-4y	<u>Becattini 2012</u> 2.0% vs 2.0% (rate over 2y) HR=0.98 (95%CI: 0.24 to 3.96) NS <u>Brighton 2012</u> 1.1% per year vs 0.6% per year HR= 1.73 (95% CI 0.72 to 4.11) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1 low event rates
Recurrent VTE or arterial event (nonfatal myocardial infarction, unstable angina, stroke, transient ischemic attack, acute ischemia of the lower limbs)	403 (1 study) 2y	<u>Becattini 2012</u> 17.6% vs 24.4% (rate over 2y) HR=0.98 (95%CI: 0.24 to 3.96) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 moderate drop-out Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1 wide CI
Major vascular event (symptomatic VTE, myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death)	822 (1 study) median 37.2m	<u>Brighton 2012</u> 5.2% per year vs 8.0% per year HR= 0.66 (95% CI 0.48 to 0.92) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 moderate drop-out Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK

Voor twee RCT's werden patiënten met een voorgeschiedenis van een eerste VTE gerekruteerd die daarvoor een langetermijnbehandeling met een vitamine K-antagonist kregen (gedurende 6 weken tot 18 maanden; 86,5% van de patiënten kreeg VKA >6 maanden). Ze werden via randomisatie toegewezen aan de aspirine 100 mg-groep of de placebogroep, voor 2 tot 4 jaar.

Er werd geen verschil in mortaliteit waargenomen tussen de twee groepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij de behandeling met aspirine zien we een lager aantal gevallen van recidief van VTE. Het verschil was maar in 1 studie statistisch significant (Becattini 2012). Het risico van recidief VTE was echter verschillend in beide studies. Patiënten die placebo kregen in Becattini 2012 hadden een recidief van VTE in 11.2% van de gevallen, terwijl dit aantal slechts 4.8% bedroeg in de placebo-groep van Brighton 2012

GRADE: LOW quality of evidence

Wat het aantal ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen betreft, is het verschil tussen de aspirine-groep en de placebogroep statistisch niet significant.

GRADE: LOW quality of evidence

Voor het samengestelde eindpunt 'recidief van VTE en arteriële incidenten' was er geen statistisch significant verschil in Becattini 2012. Mortaliteit was in dit eindpunt niet inbegrepen.

In Brighton 2012 was er een statistisch significant verschil in het voordeel van aspirine, wat betreft het eindpunt dat samengesteld was uit recidief VTE, myocardiinfarct, CVA en cardiovasculaire sterfte.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

4.5 Ambulante behandeling versus behandeling tijdens ziekenhuisopname van VTE

4.5.1 Thuisbehandeling versus ziekenhuisbehandeling van diepe veneuze trombose

Home treatment vs in-patient treatment for deep vein thrombosis			
Bibliography: meta-analysis Othieno 2007(42) included these RCTs: Bocalon 2000(43), Chong 2005(44), Daskalopoulos 2005(10), Koopman 1996(45), Levine 1996(46), Ramacciotti 2004(47)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI) Absolute effect	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1708 (6 studies) 3m-6m	RR: 0.72 (95%CI, 0.45 to 1.15) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 for trial quality and unclear hospital stay Consistency: OK Directness:-1 for comparing LMWH vs UFH Imprecision: OK
Recurrent VTE	1708 (6 studies) 3m-6m	RR: 0.61 (95%CI, 0.42 to 0.90) SS in favour of home treatment	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Consistency: OK Directness:-1 Imprecision: OK
Major bleeding	1708 (6 studies) 3m-6m	RR: 0.67 (95%CI, 0.33 to 1.36) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Consistency: OK Directness:-1 Imprecision: OK
Minor bleeding	1708 (6 studies) 3m-6m	RR: 1.29 (95%CI, 0.94 to 1.78) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Consistency: OK Directness:-1 Imprecision: OK

In een systematische review werd thuisbehandeling vergeleken met ziekenhuisbehandeling voor patiënten met acute diepe veneuze trombose. Hierin zijn 1.708 patiënten uit 6 studies ingesloten. Het gemiddelde verblijf in het ziekenhuis bedraagt voor patiënten uit de thuisbehandelingsgroep 1-3 dagen, voor patiënten uit de ziekenhuisbehandelingsgroep 6,5-9 dagen.

De follow-up schommelt tussen 3 en 6 maanden. In sommige studies vergeleken de onderzoekers initiële LMWH-thuisbehandeling met initiële UFH-ziekenhuisbehandeling. De algemene kwaliteit van de studie is laag.

Er werd geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen patiënten uit de thuisbehandelingsgroep en uit de ziekenhuisbehandelingsgroep.

GRADE: LOW quality of evidence

Patiënten uit de thuisbehandelingsgroep vertoonden significant minder recidieven van VTE dan patiënten uit de ziekenhuisbehandelingsgroep.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen significant verschil in het aantal ernstige of niet-ernstige bloedingen waargenomen.

GRADE: LOW quality of evidence

4.5.2 Thuisbehandeling (vroeg ontslag) versus ziekenhuisbehandeling voor longembolie

Outpatient (early discharge) versus inpatient treatment for pulmonary embolism with low mortality risk			
Bibliography: Otero 2010(48), Aujesky 2011(49)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI) <i>Absolute effect</i>	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	476 (2 studies) 3m	Otero 2010: 4.2% vs 8.3% RR: 0.50 (95% CI 0.12 to 2.01) Aujesky 2011: 0.6% vs 0.6% P for non-inferiority 0.005	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unblinded data analysis Consistency: OK Directness: OK Imprecision:-1 power and design
Recurrent VTE	476 (2 studies) 3m	Otero 2010: 2.8% vs 3.3% RR: 0.83 (95% CI, 0.12 to 5.74) Aujesky 2011: 0.6% vs 0% P for non-inferiority 0.011	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision:-1
Major bleeding	476 (2 studies) 3m	Otero 2010: 1.4% vs 1.6% RR: 0.83 (95% CI 0.05 to 13.04) Aujesky 2011: 1.8% vs 0% Noninferiority margin not reached in primary analysis, but reached in per protocol-analysis	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: OK Imprecision:-1
Minor bleeding	132 (1 studies) 3m	Otero 2010: 4.2% vs 3.3% RR: 1.25 (95% CI 0.22 to 7.24)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unblinded Consistency: NA Directness: OK Imprecision:-1 insufficient power

In twee RCT's werd thuisbehandeling (vroeg ontslag) vergeleken met ziekenhuisbehandeling bij patiënten met longembolie. De patiënten hadden een laag mortaliteitsrisico (bepaald met een klinisch voorspellingsmodel).

De ene studie (Otero 2010) is vroegtijdig stopgezet wegens het grote aantal complicaties in beide behandelingsgroepen. De andere studie (Aujesky 2011) is een niet-inferioriteitsstudie.

Patiënten die door randomisatie werden ingedeeld in de thuisbehandelingsgroep mochten het ziekenhuis na 3-5 dagen verlaten in de eerste studie (Otero 2010) en na 1 dag in de tweede studie (Aujesky 2011).

De algemene bewijskracht is laag als gevolg van het verschil in studieopzet en het kleine aantal patiënten.

Er is geen significant verschil in mortaliteit waargenomen tussen de patiënten uit de thuisbehandelingsgroep en de ziekenhuisbehandelingsgroep.

GRADE: LOW quality of evidence

Tussen de patiënten uit de thuisbehandelingsgroep en de ziekenhuisbehandelingsgroep is geen significant verschil in het aantal recidieven van veneuze trombo-embolie waargenomen.

GRADE: LOW quality of evidence

In de ene studie, die een zeer groot betrouwbaarheidsinterval heeft, (Otero 2010) is geen significant verschil in ernstige bloedingen waargenomen. In de tweede studie (Aujesky 2011) was thuisbehandeling niet-inferieur ten opzichte van ziekenhuisbehandeling in de per-protocolanalyse. In de primaire analyse (gewijzigde intention to treat) was dat niet het geval.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

In de ene studie (Otero 2010) werden lichte bloedingen gerapporteerd. Er is geen significant verschil waargenomen tussen de thuisbehandeling en de ziekenhuisbehandeling van de patiënt. Deze studie had onvoldoende power.

GRADE: LOW quality of evidence

4.6 Preventie van posttrombotisch syndroom

4.6.1 Elastische compressiekousen versus geen elastische compressiekousen

Compression stockings vs. no compression stockings in patients with proximal DVT			
Bibliography: meta-analysis: NICE 2012(8) selected 2 RCTs: Brandjes 1997(50); Prandoni 2004(51)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Post-thrombotic syndrome	374 (2 studies) 3 to 8y	22.6% vs. 47.9% RR: 0.47 (95% CI 0.35 to 0.64) SS in favour of stockings	⊕⊕⊕⊕ HIGH ⊕⊕⊕⊖ MODERATE ⊕⊕⊖⊖ LOW ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

NICE 2012 heeft een meta-analyse uitgevoerd van 2 studies waarin het effect van compressiekousen werd vergeleken met geen compressiekousen bij patiënten met een eerste episode van objectief bevestigde proximale DVT. De patiënten moesten de kousen gedurende minstens 2 jaar dragen. De duur van de follow-up varieerde van 3 tot 8 jaar.

In beide studies was de therapietrouw voor de compressiekousen over het algemeen goed; meer dan 90% van de patiënten droeg ze het grootste deel van de dag.

De incidentie van posttrombotisch syndroom was lager bij de patiënten die compressiekousen droegen dan bij de patiënten die er geen droegen.

GRADE: HIGH quality of evidence

4.6.2 Compressiekousen versus geen compressiekousen, na 6 maanden farmacologische behandeling + compressiekousen

Compression stockings versus no compression stockings in patients with a first or recurrent proximal deep vein thrombosis, after 6 months of pharmacological therapy + compression stockings			
Bibliography: Aschwanden 2008(52)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Symptoms associated with post-thrombotic syndrome	169 (1 study) 3y	At 3 months: OR= 0.35 (95% CI 0.17 to 0.73) SS in favour of compression stockings At 1 year: OR=0.46 (95% CI 0.23 to 0.90) SS in favour of compression stockings	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 loss to FU 23%, open label + assessor not blinded Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Emerging post-thrombotic skin changes (PO)	169 (1 study) 3y	13.1% vs. 20.0% HR=0.61 (95% CI 0.30 to 1.42), NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 loss to FU 23%, open label + assessor not blinded Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 insufficient power

In deze studie werd voortzetting van het gebruik van compressiekousen vergeleken met stopzetting bij patiënten die gedurende 6 maanden een farmacologische behandeling hadden gekregen + compressiekousen voor een eerste episode of een recidief van proximale diepe veneuze trombose. De follow-up duurde 3 jaar.

Er was geen statistisch significant verschil in het percentage nieuwe posttrombotische huidveranderingen (het primaire eindpunt van de studie) tussen de patiënten die de compressiekousen waren blijven dragen en de patiënten die ermee gestopt waren.

GRADE: LOW quality of evidence

Na een follow-up van 3 maanden en 1 jaar vertoonden de patiënten die de compressiekousen waren blijven dragen een lager risico op symptomen van het posttrombotische syndroom dan patiënten die ermee gestopt waren. Daarna was er geen verschil meer.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er is geen informatie beschikbaar over de veiligheid van de behandeling.

4.6.3 Lange compressiekousen (tot op het dijbeen) versus korte compressiekousen (tot onder de knie)

Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings (CES) for prevention of post-thrombotic syndrome (PTS) in patients with a first episode of proximal-vein thrombosis			
Bibliography: Prandoni 2012(53)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cumulative incidence of PTS (PO)	267 (1 study) 3y	Thigh-length 32.6% Below-knee 35.6% HR= 0.93 (95% CI 0.62 to 1.41), NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 power inadequate
CES related side-effects	267 (1 study) 2y	Thigh-length 40.7% Below-knee 27.3% HR not reported, SS in favour of below-knee, p=0.017	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 no primary endpoint, only 1 trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Premature discontinuation of CES use	267 (1 study) 2y	Thigh-length 21.5% Below-knee 13.6% HR not reported, NS, p=0.11	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 no primary endpoint, only 1 trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

In deze studie werden lange elastische compressiekousen (ECK) die het dijbeen omvatten vergeleken met ECK tot onder de knie bij de preventie van posttrombotisch syndroom (PTS) bij patiënten met een eerste episode van proximale veneuze trombose. Alle patiënten kregen gedurende 10 maanden een farmacologische behandeling en moesten 2 jaar ECK dragen.

Er was geen statistisch significant verschil tussen de lange ECK en de korte ECK wat het primaire eindpunt in deze studie betreft, namelijk de incidentie van posttrombotisch syndroom in de follow-up periode van 3 jaar.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De lange ECK veroorzaakten meer ongewenste effecten die verband hielden met de ECK (jeuk, erytheem of andere vormen van allergische reacties) dan de korte ECK.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil tussen lange en korte ECK wat het aantal vroegtijdige stopzettingen van de behandeling betreft.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5 Samenvatting van de resultaten: tromboprofylaxe bij majeure heupchirurgie

5.1 Farmacologische behandeling versus placebo bij electieve heup chirurgie

5.1.1 UFH vs placebo bij electieve heupchirurgie

UFH versus placebo or no treatment for thromboprophylaxis in elective hip replacement			
Bibliography: Systematic review NICE 2010(54), selected these RCTs: Bergqvist 1979(55), Dechavanne 1974(56), Dechavanne 1975(57), Gallus 1973(58), Hampson 1974(59), Lowe 1981(60), Anon 1975(61), Welin-Berger 1982(62), Mannucci 1976(63). All RCTs extracted from Collins 1988(64)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
DVT (both symptomatic and asymptomatic)	515 (8 studies) 2-16d treatment	UFH: 26.1% Nil: 25.0% RR: 0.53 (95% CI 0.32 to 0.89) SS in favour of UFH Absolute effect: -20% (95% CI -31% to -9%)	Not applied
PE	283 (3 studies) 2-16d treatment	UFH: 14.0% Nil: 15.6% RR: 0.88 (95% CI 0.30 to 2.61) NS	Not applied
Major bleeding	687 (9 studies) 2-16d treatment	UFH: 7.6% Nil: 5.5% RR: 1.42 (95% CI 0.84 to 2.41) NS	Not applied

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In deze meta-analyse door NICE 2010 werd UFH vergeleken met placebo of geen behandeling bij patiënten die een geplande plaatsing van een heupprothese ondergingen. Er werden 9 RCT's opgenomen in de meta-analyse. Alle RCT's waren afkomstig van een oude SR (Collins 1988) die werd besproken in de vorige literatuurstudie voor de consensusconferentie over VTE in 2002. Sinds de vorige consensusconferentie zijn geen nieuwe studies gepubliceerd waarin UFH werd vergeleken met placebo of geen behandeling bij geplande heupchirurgie.

Het is niet bekend of de patiënten in alle studies na de ingreep werden gescreend op het eindpunt DVT. Voor veel van de studies lijkt dat wel het geval te zijn. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel symptomatische als asymptomatische gevallen van DVT.

De incidentie van diepe veneuze trombose was lager na behandeling met UFH dan na behandeling met placebo of geen behandeling.

De incidentie van longembolie verschilde niet statistisch significant tussen UFH en placebo of geen behandeling.

De incidentie van ernstige bloeding verschilde niet statistisch significant tussen beide groepen.

We did not score this comparison using GRADE because insufficient data on the included RCTs could be obtained.

For the totality of trials in elective hip replacement, NICE 2010 rates the quality of evidence as good. Our previous literature review was less positive about the quality of the SR by Collins (lack of reporting on quality of included RCT, inclusion of unblinded RCTs).

5.1.2 LMWH vs placebo bij electieve heupartroplastie

LMWH versus placebo or no treatment for thromboprophylaxis in elective hip replacement.			
Bibliography: Meta-analysis NICE 2010(54), selected these RCTs: Turpie 1986(65), Lassen 1988(66), Tørholm 1991(67), Yoo 1997(68). All RCTs extracted from this SR: Zufferey 2003(69)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
DVT (symptomatic and asymptomatic)	492 (4 studies) 6-14d	LMWH: 19.4% Nil: 41.7% RR= 0.40 (95%CI 0.22 to 0.71) SS in favour of LMWH Absolute effect: -22% (95%CI -33% to -12%)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 (1 open label, 3 no ITT) Consistency: OK Directness:OK Imprecision:OK
Pulmonary embolism	312 (3 studies) 6-14d	LMWH: 0.6% Nil: 2.6% RR: 0.33 (95%CI 0.05 to 2.02) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 (low rating in SR) Consistency: OK Directness: OK Imprecision:-1 wide CI
Major bleeding	334 (2 studies) 6-14d	LMWH: 1.2% Nil: 2.4% RR: 0.50 (95%CI 0.09 to 2.66) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 (low rating in SR) Consistency: OK Directness: OK Imprecision:-1 wide CI

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In deze meta-analyse door NICE 2010 werd LMWH vergeleken met een placebo of geen behandeling bij patiënten die een electieve plaatsing van een heupprothese ondergingen.

De meeste patiënten in deze studies werden gescreend op het eindpunt DVT met beeldvormingstechnieken. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

De incidentie van diepe veneuze trombose was lager bij patiënten die LMWH kregen dan bij patiënten die geen behandeling of een placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen statistisch significant verschil gezien in de incidentie van longembolie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloeding.

GRADE: LOW quality of evidence

5.2 Farmacologische behandeling versus geen tromboprofylaxe bij chirurgie voor heupfractuur

5.2.1 UFH versus geen tromboprofylaxe bij chirurgie voor heupfractuur

UFH versus placebo or no treatment for thromboprophylaxis in hip fracture surgery			
Bibliography: meta-analysis NICE 2010(54) included these RCTs: Bergqvist 1979(55), Gallus 1973(58), Lahnborg 1980(70), Morris 1977, Svend-Hansen 1981(71), Xabregas 1978(72), Galasko 1976(73)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	n=380 (3 studies) 2-16 d	10.4% vs 10.7% RR: 0.96 (95% CI 0.55 to 1.67) NS	Not applied
DVT (both symptomatic and asymptomatic)	n= 464 (6 studies) 2-16 d	26.7% vs 50.4% RR: 0.56 (95% CI 0.39 to 0.81) SS in favour of UFH Absolute effect: -23% (95% CI -35% to -12%)	Not applied
PE	n= 148 (2 studies) 2-16 d	1.4% vs 2.7% RR: 0.50 (95% CI 0.05 to 5.34) NS	Not applied
Major bleeding	n= 252 (4 studies) 2-16 d	3.1% vs 4.9% RR: 0.69 (95% CI 0.23 to 2.13) NS	Not applied

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In NICE 2010 werd UFH vergeleken versus placebo of geen behandeling bij chirurgie voor een heupfractuur. Er werden zes RCT's gevonden en opgenomen in een meta-analyse. Alle RCT's waren afkomstig uit een oude systematische review (Collins 1988), die al besproken werd in een vroegere literatuurstudie voor de consensusconferentie over VTE in 2002.

Het is niet bekend of de patiënten in alle studies na de ingreep werden gescreend op het eindpunt DVT. Voor veel van de studies lijkt dat wel het geval te zijn. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel symptomatische als asymptomatische gevallen van DVT.

In deze meta-analyse werd geen statistisch significant verschil gezien tussen niet-gefractioneerde heparine en placebo of geen tromboprofylaxe voor de volgende eindpunten: mortaliteit, longembolie en ernstige bloeding.

Bij patiënten die gedurende twee tot zestien dagen werden behandeld met niet-gefractioneerde heparine werd een significant lager aantal gevallen van diepe veneuze trombose gerapporteerd dan met de placebo of geen behandeling.

We did not score this comparison using GRADE because insufficient data on the included RCTs could be obtained.

NICE rates the quality of evidence as good. Our previous literature review was less positive about the quality of the SR by Collins (lack of reporting on quality of included RCT, inclusion of unblinded RCTs, ...).

5.2.2 LMWH versus placebo bij chirurgie voor heupfractuur

LMWH versus placebo for thromboprophylaxis after hip fracture surgery			
Bibliography: meta-analysis NICE 2010(54) included 2 RCT: Jørgensen 1992(74), Sourmelis 1995(75)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	n= 68 (1 study) 9 d	10% vs 10.5% RR= 0.95 (95%CI 0.23 to 3.92) NS	⊕⊕⊖⊖ V LOW Study quality: -1, no ITT, 82% evaluatable, only 1 trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1, wide CI
DVT (symptomatic and asymptomatic)	n= 218 (2 studies) 9-12 d	32.4% vs 67.2% RR= 0.48 (95% CI 0.35 to 0.65) SS in favour of LMWH Absolute effect: -35% (95%CI -48% to -23%)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, defined as low quality by SR, limited information available Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	n= 82 (1 study) 9 d	0 vs 0 RR: not estimable	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, no ITT, defined as low quality by SR Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 lack of power

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

Deze meta-analyse omvatte twee kleine RCT's waarin LMWH gedurende 7 tot 12 dagen werd vergeleken met placebo als tromboprofylaxe na chirurgie voor een heupfractuur.

Het eindpunt DVT werd bij alle patiënten gecontroleerd met beeldvormingstechnieken. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

De mortaliteit werd slechts in één studie gerapporteerd. Er werd voor dat eindpunt geen statistisch significant verschil gevonden tussen LMWH en placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

In twee kleine studies was de incidentie van (symptomatische en asymptomatische) DVT ongeveer tweemaal hoger in de placebogroep dan in de groep die met LMWH werd behandeld.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In één RCT werden geen gevallen van ernstige bloedingen gerapporteerd. Het relatieve risico kon niet worden ingeschat.

GRADE: LOW quality of evidence

5.2.3 Vitamine K antagonist versus geen tromboprofylaxe bij chirurgie voor heupfractuur

VKA versus no treatment for thromboprophylaxis in hip fracture surgery			
Bibliography: meta-analysis NICE 2010(54) included these RCTs: Borgstrom 1965(76), Eskeland 1966(77), Hamilton 1970(78), Morris 1976(79), Myrhe 1969(80), Powers 1989(81)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	n=727 (6 studies) 3w-10m	13.0% vs 17.0% RR: 0.76 (95% CI 0.54 to 1.07) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 mostly OL, quite small trials, limited information available Consistency:OK Directness:OK Imprecision: CI does not exclude possible benefit
DVT (both symptomatic and asymptomatic)	n= 485 (5 studies) 3w-10m	23.3% vs 55.0% RR: 0.44 (95% CI 0.34 to 0.56) SS in favour of VKA Absolute effect: -32% (95%CI -40% to -24%)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 mostly OL, quite small trials, limited information available Consistency:OK Directness:-1unclear wheter all trials screened patients Imprecision: OK
Pulmonary embolism	n= 610 (5 studies) 3w-3m	1.3% vs 9.2% RR: 0.21 (95% CI 0.08 to 0.53) SS in favour of VKA -7% (95% CI -11% to -3%)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 mostly OL, quite small trials, limited information available Consistency:OK Directness:OK Imprecision: OK
Major bleeding	n= 727 (6 studies) 3w-10m	8.3% vs 5.8% RR: 1.35 (95% CI 0.70 to 2.62) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 mostly OL, quite small trials, limited information available Consistency:OK Imprecision: CI does not exclude possible harm

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

Voor deze meta-analyse werden zes (voor het grootste deel open) RCT's geselecteerd waarin tromboprofylaxe met VKA (met een variabele duur) werd vergeleken met geen behandeling bij patiënten die een ingreep ondergingen voor heupfractuur. Alle studies waren vrij oud: ze werden gepubliceerd tussen 1965 en 1989.

Het is niet bekend of de patiënten in alle studies enige tijd na de ingreep werden gescreend op het eindpunt DVT. Voor veel van de studies lijkt dat wel het geval te zijn. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel symptomatische als asymptomatische gevallen van DVT.

Opmerkingen in NICE 2010: de technieken die werden gebruikt om de fracturen te fixeren verschilden onderling sterk. Sommige worden momenteel niet meer toegepast. Dat kan de toepasselijkheid van het bewijs beperken.

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de twee behandelingsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

Er werden significant meer gevallen van diepe veneuze trombose en longembolie gerapporteerd in de groep die geen behandeling kreeg, in vergelijking met de groep die VKA kreeg .

GRADE: MODERATE quality of evidence (quality estimate based on limited data)

Het verschil in de incidentie van het eindpunt ernstige bloeding was niet statistisch significant.

GRADE: LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

5.3 Farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling in de tromboprofylaxe bij electieve heupartroplastie

5.3.1 Vitamine K antagonist versus LMWH bij electieve heupartroplastie

VKA versus LMWH for thromboprophylaxis in hip replacement			
Bibliography: Meta-analysis NICE 2010(54), selected these RCTs: Colwell 1999(82), Francis 1997(83), Hull 2000(84)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
DVT	1393 (2 studies) Treatment 14d, FU 3m or NR	VKA: 24.6% LMWH: 12.5% RR: 1.94 (95 % CI 1.53 to 2.44) SS in favour of LMWH Absolute effect: 12% (95% CI 7% to 16%)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1, low FU and no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Pulmonary embolism	3011 (1 study) Treatment 14d, FU 3m	VKA: 0.8% LMWH: 1.0% RR: 0.81 (95% CI 0.38 to 1.73) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: unblinded assessment and only 1 trial Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	5082 (3 studies) Treatment 14d, FU 3m or NR	VKA: 1.3% LMWH: 3.3% RR: 0.57 (95% CI 0.38 to 0.85) SS in favour of VKA Absolute effect: -1% (95% CI -4% to 1%)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unblinded assessment in 2/3 Consistency:OK Directness:OK Imprecision: OK

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In deze meta-analyse door NICE 2010 werden vitamine K-antagonisten vergeleken met laag molecuair gewicht heparines bij patiënten die een geplande plaatsing van een heupprothese ondergingen. Er werden 3 RCT's geselecteerd.

De incidentie van DVT was hoger bij patiënten die met VKA werden behandeld dan bij patiënten die met LMWH werden behandeld.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van longembolie tussen de twee behandelingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van ernstige bloedingen was lager bij patiënten die werden behandeld met VKA dan bij patiënten die werden behandeld met LMWH.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.3.2 Dabigatran versus enoxaparine bij electieve heupartroplastie

Dabigatran 220 mg versus enoxaparin 40mg/d for 28-35 days for the prevention of VTE after hip arthroplasty			
Bibliography: Eriksson 2007 RE-NOVATE I(85), Eriksson 2011 RE-NOVATE II(86)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	4374 (2 studies) 3 months	Eriksson 2007 0.3% vs 0% NT Eriksson 2011 0.1% vs 0.1% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: non-inferiority trial, but OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1 low event rates
Total VTE + all cause mortality (venographic or symptomatic) (PO)	4374 (2 studies) 3 months	Eriksson 2007 6.0% vs 6.7% ARD= -0.7% (95%CI -2.9% to 1.6%) P for non-inferiority : <0.0001 Eriksson 2011 7.7% vs 8.8% ARD= -1.1% (95%CI -3.8% to 1.6%) P for non-inferiority: < 0.0001	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 non-inferiority trial, no ITT, 24% exclusions Consistency: OK Directness:-1 asymptomatic VTE in composite Imprecision: OK
Symptomatic DVT	4374 (2 studies) 3 months	Eriksson 2007 0.5% vs 0.1% NT Eriksson 2011 0.0% vs 0.4% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: non-inferiority trial, but OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision:-1 low event rates
Major bleeding	4374 (2 studies) 3 months	Eriksson 2007 2.0% vs 1.6% NS Eriksson 2011 1.4% vs 0.9% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision: -1 low event rates

In twee RCT's werd dabigatran 220 mg vergeleken met enoxaparine 40 mg/d voor de preventie van VTE na plaatsing van een totale heupprothese. De behandeling duurde 28-35 dagen. Beide waren non-inferioriteitsstudies.

De mortaliteit was in beide groepen laag. Slechts in een van beide studies werd een statistische test gedaan voor dat eindpunt.

Er was geen significant verschil in mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het primaire evaluatiecriterium was een samengesteld eindpunt van het totale aantal gevallen van veneuze trombo-embolie (zowel symptomatisch als asymptomatisch) en de algemene mortaliteit. Dabigatran 220 mg bleek voor dat eindpunt niet-inferieur ten opzichte van enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van symptomatische DVT was in beide groepen laag. Slechts in een van beide studies werd een statistische test uitgevoerd voor dat eindpunt. Er was geen significant verschil in symptomatische DVT tussen dabigatran 220 mg en enoxaparine 40 mg.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen significant verschil gezien in de incidentie van ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidenties van klinisch relevante niet-majeure bloedingen en mineure bloedingen werden gerapporteerd, maar op die gegevens werden geen statistische tests uitgevoerd.

GRADE: Not applicable

Dabigatran 150 mg versus enoxaparin 40mg/d for 28-35 days for the prevention of VTE after hip arthroplasty			
Bibliography: Eriksson 2007 RE-NOVATE I(85)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	2336 (1 study) 3 months	0.3% vs 0% NT	Not applicable
Total VTE + all cause mortality (venographic or symptomatic) (PO)	2336 (1 study) 3 months	8.6% vs 6.7% ARD= 1.9% (95%CI -0.6% to 4.4%) P for non-inferiority : < 0.0001	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 non-inferiority trial, no ITT, 24% exclusions Consistency: OK Directness:-1 asymptomatic VTE in composite Imprecision: OK
Symptomatic DVT	2336 (1 study) 3 months	0.8% vs 0.1% NT	Not applicable
Major bleeding	2336 (1 study) 3 months	1.3% vs 1.6% P=0.60; NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision: -1 low event rates

In één RCT werd dabigatran 150 mg vergeleken met enoxaparine 40 mg/d voor de preventie van VTE na plaatsing van een totale heupprothese. De behandeling duurde 28-35 dagen. Dit was een non-inferioriteitsstudie.

De mortaliteit was in beide groepen laag. Er werd geen statistische test uitgevoerd.

GRADE: Not applicable

Het primaire evaluatiecriterium was een samengesteld eindpunt van het totale aantal gevallen van veneuze trombo-embolie (zowel symptomatisch als asymptomatisch) en de algemene mortaliteit. Dabigatran 150 mg was voor dit eindpunt niet-inferieur ten opzichte van enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van symptomatische DVT was in beide groepen laag. Er werd geen statistische test uitgevoerd.

GRADE: Not applicable

Er werd geen significant verschil gezien in de incidentie van ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidenties van klinisch relevante niet-majeure bloedingen en mineure bloedingen werden gerapporteerd, maar op die gegevens werden geen statistische tests uitgevoerd.

GRADE: Not applicable

5.3.3 Apixaban versus enoxaparine bij electieve heupartroplastie

Apixaban (2x2.5mg/d) versus Enoxaparin (40mg/d) for 35d for thromboprophylaxis after hip replacement			
Bibliography: Lassen 2010 ADVANCE-3(87)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5407 (1 study) 35d treatment	Treatment: 0.1% vs <0.1% No statistical test	Not applicable
Composite of asymptomatic or symptomatic DVT, nonfatal PE, or death from any cause during the treatment period (PO)	5407 (1 study) 35d	1.4% vs 3.9% RR=0.36 (95%CI 0.22 to 0.54) SS, p<0.001 for superiority, in favour of apixaban	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 no ITT and <80% FU in efficacy analysis Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic DVT included in composite outcome Imprecision: OK
Symptomatic DVT	5407 (1 study) 35d	Treatment: <0.1% vs 0.4% No statistical test	Not applicable
PE	5407 (1 study) 35d	Treatment: <0.1% vs 0.2% No statistical test	Not applicable
Major bleeding	5407 (1 study) 2 days after last dose	0.8% vs 0.7% ARR=0.10 (95% CI -0.3 to 0.6), NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Any bleeding	5407 (1 study) 2 days after last dose	11.7% vs 12.6% ARR=-0.9 (95% CI -2.6 to 0.9), NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

Dit was een non-inferioriteitsstudie waarin een behandeling met apixaban 2x2,5 mg/d gedurende 35 dagen werd vergeleken met een behandeling met enoxaparine 40mg/d gedurende 35 dagen ter preventie van VTE na plaatsing van een heupprothese. In geval van non-inferioriteit werd op de eindpunten voor werkzaamheid ook de superioriteit getoetst.

De mortaliteit en het aantal longembolen en symptomatische DVT waren laag en er werd geen statistische test uitgevoerd op die eindpunten.

GRADE: not applicable

Het primaire evaluatiecriterium was een samengesteld eindpunt van asymptomatische DVT, symptomatische DVT, niet-fatale longembolie en overlijden. Het aantal events was lager tijdens de 35-dagen behandeling met apixaban 2x2,5 mg/d dan tijdens de 35-dagen behandeling met enoxaparine 40 mg/d.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in ernstige bloedingen tussen beide groepen na 35 dagen behandeling.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in het totale aantal bloedingen tussen beide groepen na 35 dagen behandeling.

GRADE: HIGH quality of evidence

5.3.4 Rivaroxaban versus enoxaparine bij electieve heupartroplastie

Rivaroxaban 10 mg versus enoxaparin 40 mg for 35 days for thromboprophylaxis after hip arthroplasty			
Bibliography: Eriksson 2008 RECORD1(88)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	4541 (1 study) 35 d	0.3% vs 0.3% ARR: 0.0 (95% CI -0.4 to 0.4) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 >30% exclusions, no ITT, non-inferiority trial Consistency: NA Directness:OK Imprecision:OK
DVT (symptomatic or asymptomatic), nonfatal PE and death from any cause (PO)	4541 (1 study) 35 d	Non-inferiority 0.8% vs 3.4% ARR 2.5% (95%CI 1.5 to 3.5) Rivaroxaban non-inferior to enoxaparin Superiority 1.1% vs 3.7% ARR: 2.6% (95% CI 1.5 to 3.7) SS in favour of rivaroxaban	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 >30% exclusions, no ITT, non-inferiority trial Consistency: OK Directness: -1 asymptomatic vte in composite Imprecision: OK
Nonfatal PE	4541 (1 study) 35 d	0.3% vs 0.1% ARR: 0.2% (95% CI -0.1 to 0.6) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency: NA Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic VTE	4541 (1 study) 35 d	0.3% vs 0.5% ARR: -0.2% (95% CI -0.6 to 0.1) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:non-inferiority trial, secondary outcome Consistency: NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	4541 (1 study) 35 d	0.3% vs 0.1% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: non-inferiority trial, secondary outcome Consistency: NA Directness:OK Imprecision:OK
Any bleeding	4541 (1 study) 35 d	6.0% vs 5.9% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: non-inferiority trial, secondary outcome Consistency: NA Directness:OK Imprecision:OK

In deze RCT werd rivaroxaban 10 mg per dag vergeleken met enoxaparine 40 mg per dag als tromboprofylaxe na plaatsing van een heupprothese. Het was een non-inferioriteitsstudie, met toetsing van de superioriteit bij bewijs van non-inferioriteit. Beide behandelingen werden gedurende 35 dagen toegediend.

De mortaliteit tijdens de behandeling was laag en verschilde niet significant tussen beide behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het primaire evaluatiecriterium in deze studie was een samengesteld eindpunt van symptomatische en asymptomatische DVT, niet-fataaal longembool en overlijden. Rivaroxaban bleek voor dit eindpunt eerst non-inferieur en in de daarop volgende analyse zelfs superieur aan enoxaparine. Het percentage exclusie was echter zeer hoog, voornamelijk door het ontbreken van een diagnostische test voor asymptomatische DVT.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werd geen significant verschil gezien in het optreden van niet-fatale longembolie. Ook de incidentie van symptomatische DVT verschilde niet significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen significant verschil gerapporteerd in het aantal ernstige bloedingen of in het totale aantal bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.3.5 Langere duur Rivaroxaban versus korte duur enoxaparine bij electieve heupartroplastie

Extended oral rivaroxaban (10 mg/d) versus short-term subcutaneous enoxaparin (40 mg/d) for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty			
Bibliography: Kakkar 2008 RECORD II(89)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follo w up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	2509 (1 study) 30-42d + 30-35d FU	Treatment period: 0.2% vs 0.7% ARR=0.5% (95% CI -0.2 to 1.1) NS, p=0.29 Follow-up period: 0.1% vs 0.2% ARR=0.1% (95% CI -0.1 to 0.6) NS,p=0.50	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 <80% follow-up and no ITT for efficacy analysis Consistency: NA Directness: -1 comparing different durations of treatment Imprecision: OK
Composite outcome: DVT (symptomatic or asymptomatic), nonfatal PE and death from any cause (PO)	2509 (1 study) 30-42d	2.0% vs 9.3% ARR=7.3% (95% CI 5.2 to 9.4), SS, p<0.0001 in favour of 31-39d oral rivaroxaban	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -1 <80% follow-up and no ITT for efficacy analysis Consistency: NA Directness: -2 composite outcome and comparing different durations of treatments Imprecision: OK
Nonfatal PE	2509 (1 study) 30-42d	0.1% vs 0.5% ARR=0.3% (95% CI -0.2 to 1.1) NS, p=0.37	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 <80% follow-up and no ITT for efficacy analysis Consistency: NA Directness: -1 comparing different durations of treatments Imprecision: OK
Symptomatic VTE	2509 (1 study) 30-42d + 30-35d FU	0.2% vs 1.2% ARR=1.0% (95% CI 0.3 to 1.8) SS, p=0.004 in favour of 31-39d oral rivaroxaban	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 <80% follow-up and no ITT for efficacy analysis Consistency: NA Directness: -1 comparing different durations of treatments Imprecision: OK
Major bleeding	2509 (1 study) 30-42d	<0.1% vs <0.1% No statistical test	Not applicable
Any on treatment bleeding	2509 (1 study) 31-39d for rivaroxaban; 10-14d for enoxaparin	6.6% vs 5.5% NS, p=0.25	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: -1 comparing different durations of treatments Imprecision: OK

In deze RCT werd een lange behandeling met rivaroxaban per os (10 mg/d) gedurende 31-39 dagen vergeleken met een korte behandeling met enoxaparine subcutaan (40 mg/d) gedurende 10-14 dagen ter preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten die een heupprothese kregen. Aangezien de duur van de behandeling met rivaroxaban en enoxaparine verschilde, kunnen er geen conclusies worden getrokken over de superioriteit van een van beide geneesmiddelen.

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de lange behandeling met rivaroxaban per os en de korte behandeling met enoxaparine subcutaan.

GRADE: LOW quality of evidence

Het primaire evaluatiecriterium was een samengesteld eindpunt van symptomatische DVT, asymptomatische DVT, niet-fatale longembolie en overlijden. Het aantal events was lager na een lange behandeling met rivaroxaban per os dan na een korte behandeling met enoxaparine subcutaan.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in niet-fatale longembolie tussen de lange behandeling met rivaroxaban per os en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van symptomatische VTE was lager na de lange behandeling met rivaroxaban per os dan na de korte behandeling met enoxaparine subcutaan.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werd geen statistische test uitgevoerd op het eindpunt ernstige bloeding, dat optrad bij minder dan 0,1% van de patiënten.

GRADE: not applicable

Er was geen statistisch significant verschil in het percentage bloedingen tijdens de behandeling tussen de lange behandeling met rivaroxaban per os en de korte behandeling met enoxaparine subcutaan.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.3.6 Aspirine versus dalteparine na initiëel 10 dagen dalteparine voor langdurige tromboprofylaxe bij electieve heupartroplastie

Aspirin 81 mg versus dalteparin 5000U for extended thromboprophylaxis in patients with total hip arthroplasty			
Bibliography: Anderson 2013(90)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	786 (1 study) Treatment 28d FU 90d	0% vs 0.3% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 noninferiority trial with inadequate power, not clear if power was adequate for superiority test
VTE (symptomatic DVT or PE) (PO)	786 (1 study) Treatment 28d FU 90d	0.3% vs 1.3% ARD= 1% (95% CI -0.5 to 2.2) NS P for noninferiority <0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1
Major bleeding	786 (1 study) Treatment 28d FU 90d	0% vs. 0.3% ARD=0.25% (95% CI 4.9 to 1.0) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1
Clinically significant non-major bleeding	786 (1 study) Treatment 28d FU 90d	0.5% vs. 1.0% ARD=0.48% (95% CI 1.0 to 2.0) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1

In deze non-inferioriteitsstudie werd aspirine in een dosering van 81 mg per dag vergeleken met dalteparine 5.000 IE bij als voortgezette profylaxe bij patiënten bij wie een totale heupprothese werd geplaatst, na eerst 10 dagen behandeling met dalteparine. Beide behandelingen werden gedurende 28 dagen gegeven. Alle uitkomstmaten werden gedurende 90 dagen gevolgd en er werd een superioriteitstest gerapporteerd. Er was geen informatie over de frequentie van longembolie.

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tussen de twee groepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van veneuze trombo-embolie (primaire eindpunt) tussen de twee groepen. Het effect van aspirine op dat eindpunt was niet inferieur dan dat van dalteparine (non-inferioriteit).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen de twee groepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van klinisch relevante niet-ernstige bloedingen tussen de twee groepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.4 Farmacologische en mechanische profylaxe versus mechanische profylaxe bij electieve heupchirurgie

5.4.1 LMWH + elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen bij electieve heupartroplastie

LMWH + GCS versus GCS for thromboprophylaxis in patients with hip replacement surgery			
Bibliography: Meta-analysis NICE 2010(54), selected these RCTs: Fuji 2008(91), Lassen 1991(92), Samama 1997(93), Warwick 1995(94)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
DVT	836 (4 studies) treatment 3-16d FU 8-17d	26% vs 42% RR: 0.62 (95% CI 0.51 to 0.76) SS in favour of LMWH+GCS Absolute effect: -17% (95% CI -23% to -10%)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 no ITT, >10% exclusions, variety of durations Consistency: OK Directness: see study quality Imprecision: OK
Pulmonary embolism	663 (3 studies) treatment 3-16d FU 8-17d	0.5% vs 0.8% RR: 0.65 (95% CI 0.10 to 4.37) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 no ITT, >10% exclusions, variety of durations Consistency: OK Directness: see study quality Imprecision:-1 wide CI
Major bleeding	577 (2 studies) treatment 8-16d FU 8-17d	1.8% vs 0.5% RR: 2.02 (95% CI 0.28 to 14.72) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 no ITT, some exclusions, 1 trial all Japanese Consistency: OK Directness: see study quality Imprecision:-1 wide CI

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In deze meta-analyse van NICE 2010 werden laag molecuair gewicht heparines in combinatie met graduele compressiekousen vergeleken met graduele compressiekousen alleen bij patiënten bij wie een heupprothese werd geplaatst. De meta-analyse omvatte 4 RCT's.

De patiënten in deze RCT's werden gescreend op het eindpunt DVT door middel van beeldvorming. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel symptomatische als asymptomatische DVT.

De incidenties van DVT waren lager met LMWH + GCK dan met GCK alleen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van longembolie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloeding tussen de twee groepen. Het betrouwbaarheidsinterval was echter zeer breed.

GRADE: LOW quality of evidence

5.5 Duur van tromboprofylaxe bij electieve heupartroplastie

5.5.1 LMWH na ontslag versus placebo bij patiënten met electieve heupartroplastie

LMWH post discharge versus placebo after 1-2 weeks of in-hospital LMWH for thromboprophylaxis in total hip replacement			
Bibliography: meta-analysis NICE 2010(54) included these RCTs: Bergqvist 1996(95), Comp 2001(96), Dahl 1997(97), Lassen 1998(98), 1996(99), Heit 2000(100)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
DVT (symptomatic and asymptomatic)	n= 1093 (5 studies) 28-90 d	10.4% vs 25.5% RR: 0.41 (95% CI 0.31 to 0.55) SS in favour of LMWH Absolute effect: -14% (95% CI -19% to -9%)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1: low FU and no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
PE	n= 1817 (6 studies) 28-90 d	0% vs 0.55% RR: 0.16 (95% CI 0.02 to 1.35) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, two trials with low FU and no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	n= 1086 (3 studies) 35-90 d	0% vs 0.2% RR: 0.32 (95 % CI 0.01 to 7.80) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In deze meta-analyse werd LMWH na ontslag (gedurende vier tot zes weken) vergeleken met een placebo bij patiënten die een totale heupprothese hadden ondergaan en tijdens de hospitalisatie reeds één tot twee weken tromboprofylaxe hadden gekregen.

In 5 studies omvatte het eindpunt DVT zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT. In een studie (Heit 2000) werd alleen symptomatische DVT opgespoord, maar die werd niet opgenomen in de meta-analyse voor het eindpunt DVT.

De mortaliteit werd helaas niet gerapporteerd.

In de groep met de langere behandeling met LMWH vertoonden significant minder patiënten een diepe veneuze trombose dan in de controlegroep.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Voor het eindpunt 'longembolie' werd geen statistisch significant verschil gezien tussen beide behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd in deze RCT's slechts één geval van ernstige bloeding gerapporteerd (in de controlegroep). Het verschil was echter niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

5.5.2 Langduriger warfarine versus warfarin tot ontslag bij electieve heupartroplastie

Warfarin extended duration (4w) vs. warfarin until discharge (mean 9 days) in patients with hip arthroplasty			
Bibliography: Prandoni 2002(101)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	360 (1 study) 4w	0% vs 0% No statistical test	Not applicable
VTE (PO)	360 (1 study) 4w	0.5% vs. 5.1% RR=9.4 (95% CI 1.2 to 73.5) In favour of warfarin extended duration	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 not blind, prematurely terminated Consistency: NE Directness: OK Imprecision: OK
Proximal DVT	360 (1 study) 4w	0.5% vs. 4.5% No statistical test	Not applicable
PE	360 (1 study) 4w	0% vs. 0.6% No statistical test	Not applicable
Major bleeding	360 (1 study) 4w	0.5% vs. 0% RR=2.87 (95% CI 0.12 to 69.99) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 not blind, prematurely terminated Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 wide CI

In deze studie werd een voortgezette behandeling met warfarine gedurende 4 weken vergeleken met warfarine tot ontslag (gemiddeld 9 dagen) bij patiënten die een heupartroplastie ondergingen. Het was een non-inferioriteitsstudie die echter vroegtijdig werd stopgezet gezien de statistisch significante en klinisch relevante superioriteit van de voortgezette behandeling met warfarine ten opzichte van de korte tromboprophylaxe.

Er werd geen statistische test uitgevoerd voor de afzonderlijke eindpunten proximale DVT en longembolie.

GRADE: not applicable

Er was geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen de voortgezette en de korte behandeling met warfarine.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van het primaire eindpunt veneuze trombo-embolie was hoger met de korte dan met de voortgezette behandeling met warfarine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen de voortgezette en de korte behandeling met warfarine.

GRADE: LOW quality of evidence

6 Samenvatting van de resultaten: tromboprofylaxe bij electieve knieatroplastie

6.1 Farmacologische behandeling versus placebo in de tromboprofylaxe bij electieve knieatroplastie

6.1.1 LMWH versus placebo of geen profylaxe bij electieve knieatroplastie

Enoxaparin versus placebo or no treatment for 5-14 days for thromboprophylaxis in elective knee surgery			
Bibliography: Meta-analysis NICE 2010(54) selected 1 RCT: Leclerc 1992(102); subsequent RCT: Chin 2009(103)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
DVT (symptomatic and asymptomatic)	349 (2 studies) 14d-1m	<u>Leclercq 1992</u> 17% vs 58% RR: 0.29 (95% CI 0.16 to 0.52) SS Absolute effect: -41% (95%CI -56% to -26%) <u>Chin 2009</u> 6% vs 22% p=0.001 (no RR or CI reported) SS in favour of LMWH	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 Asian patients 1 trial, different assessment DVT Imprecision: OK
Major bleeding	131 (1 study) 14d	<u>Leclercq 1992</u> 0% vs 1.5% RR: 0.33 (95% CI 0.01 to 7.92) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 only 1 small trial Consistency: NA Directness:OK Imprecision:-1 wide CI
All bleeding complications	220 (1 study) 1m	<u>Chin 2009</u> 8.2% vs 2.7% p(difference between 4 arms of RCT) =0.304 (No RR or CI reported)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 only 1 trial Consistency: NA Directness:OK Imprecision:-1

In NICE 2010 werd slechts 1 RCT gevonden waarin LMWH (enoxaparine 30 mg 2x/d) werd vergeleken met placebo bij patiënten die een geplande arthroplastiek van de knie of een osteotomie van de tibia ondergingen. Wij vonden daarnaast nog een recente RCT waarin enoxaparine 40mg/d werd vergeleken met controlegroepen (studie met 4 groepen: controle vs. elastische compressiekousen vs. enoxaparine vs. intermitterende pneumatische compressie).

Het eindpunt DVT werd bij alle patiënten gecontroleerd met beeldvormingstechnieken, dus de gerapporteerde incidentie van DVT omvat zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

De incidentie van DVT is lager met enoxaparine dan met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er is geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen. Het betrouwbaarheidsinterval is echter vrij breed.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen statistisch significant verschil in de totale incidentie van bloedingscomplicaties. Waarschijnlijk had de studie echter onvoldoende power voor dat eindpunt.

GRADE: LOW quality of evidence

6.2 Farmacologische behandeling versus elastische compressiekousen als tromboprofylaxe bij electieve kniearthroplastie

6.2.1 Enoxaparine versus elastische compressiekousen bij electieve kniearthroplastie

Enoxaparin 40mg/d versus GCS for 5-7 days for thromboprophylaxis in elective knee arthroplasty			
Bibliography: Chin 2009(103)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
DVT (both symptomatic and asymptomatic)	220 (1 study) 1 month	6% vs 13% NT	Not applicable
All bleeding complications	220 (1 study) 1 month	8.2% vs 2.7% p (difference between 4 arms of this study) =0.304	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 only 1 trial Consistency: NA Directness:OK Imprecision:-1

In een RCT bij Aziatische patiënten werd LMWH (enoxaparine 40mg/d) vergeleken met elastische compressiekousen. De studie omvatte 4 groepen: controle vs. elastische compressiekousen vs. enoxaparine vs. intermitterende pneumatische compressie).

Het eindpunt DVT werd bij alle patiënten opgespoord met een duplex-doppler-echografie, dus de gerapporteerde incidentie van DVT omvat zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

Het percentage DVT bedroeg 6% in de groep met enoxaparine tegenover 13% in de groep met elastische compressiekousen. Er werd geen statistische test uitgevoerd voor deze vergelijking.
GRADE: not applicable

Er was geen statistisch significant verschil in bloedingscomplicaties. Waarschijnlijk was de power echter onvoldoende om dat eindpunt te beoordelen.

GRADE: LOW quality of evidence

6.3 Farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling als tromboprofylaxe bij electieve knieatroplastie

6.3.1 Vitamine K antagonist versus LMWH bij electieve knieatroplastie

VKA versus LMWH for 14 days or until discharge for thromboprophylaxis in elective knee replacement			
Bibliography: Meta-analysis NICE 2010(54), included these RCTs: Fitzgerald 2001(104), Heit 1997(105), Leclerc 1996(106)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
DVT (symptomatic and asymptomatic)	1220 (3 studies) treatment 14 d or until discharge	45.0% vs 29.8% RR: 1.50 (95% CI 1.29 to 1.74) SS in favour of LMWH Absolute effect: 15% (95% CI 10% to 20%)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 no ITT and <80% patients considered Consistency:OK Directness:OK; but consider dosage Imprecision:OK
Pulmonary Embolism	1220 (3 studies) treatment 14 d or until discharge	0.5% vs 0.3% RR: 1.39 (0.19 to 10.16) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 no ITT and <80% patients considered Consistency:OK Directness:OK, but consider dosage LMWH Imprecision:-1
Major bleeding	1575 (3 studies) treatment 14 d or until discharge	2.8% vs 4.8% RR: 0.58 (95% CI 0.34 to 0.97) SS in favour of VKA Absolute effect: -2% (95% CI -4% to 1%)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 no ITT+directness Consistency:OK Directness:dosages LMWH? Imprecision:OK

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In deze meta-analyse door NICE 2010 werden vitamine K-antagonisten vergeleken met LMWH bij een electieve plaatsing van een knieprothese. Er werden 3 RCT's geselecteerd. De doseringen van LMWH in deze studies zijn hoger dan de aanbevolen profylactische doseringen in België.

Alle patiënten werden met beeldvormingstechnieken gescreend op het eindpunt DVT, dus de gerapporteerde incidentie van DVT omvat zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

De incidentie van DVT was lager met LMWH dan met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van longembolie verschild niet statistisch significant tussen beide behandelingen.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van ernstige bloeding was hoger met LMWH dan met VKA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.3.2 Dabigatran versus enoxaparine bij electieve kniearthroplastie

Dabigatran 220mg qd versus enoxaparin 40mg qd or 30mg bid in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing knee arthroplasty			
Bibliography: Eriksson 2007 RE-MODEL(107), Re-Mobilize Writing Committee 2009(108)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Total VTE events (symptomatic or venographic DVT or symptomatic PE or all-cause mortality) during treatment (PO)	4716 (2 studies) FU: 6-15d	RE-MODEL trial <u>vs enoxaparin 40mg</u> 36.4% vs 37.7% ARD=-1.3% (95%CI -7.3 to 4.6) dabigatran 220mg is non-inferior to enoxaparin 40mg	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 73% in efficacy analysis and no ITT Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic VTE in composite outcome Imprecision: OK
		RE-MOBILIZE trial <u>vs enoxaparin 2x30mg</u> 31.1% vs 25.3% ARD= 5.8%(95%CI 0.8 to 10.8) SS in favour of enoxaparin dabigatran 220mg is inferior to enoxaparin 2x30mg	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 73% in efficacy analysis and no ITT Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic VTE in composite outcome Imprecision: OK
Major VTE and VTE-related mortality	4716 (2 studies) FU 3 months	RE-MODEL trial <u>vs enoxaparin 40mg</u> 2.6% vs 3.5% ARD=-1.0 (95%CI -3.1 to 1.2) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 73% in efficacy analysis and no ITT Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic VTE in composite outcome Imprecision: OK
		RE-MOBILIZE trial <u>vs enoxaparin 2x30mg</u> 3.4% vs 2.2% ARD=1.2% (95%CI -0.7 to 3.0) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 73% in efficacy analysis and no ITT Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic VTE in composite outcome Imprecision: OK
Major bleeding	4716 (2 studies) FU 3 months	RE-MODEL trial <u>vs enoxaparin 40mg</u> 1.5% vs 1.3%, NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1, no CI reported
		RE-MOBILIZE trial <u>vs enoxaparin 2x30mg</u> 0.7% vs 1.4%, NT	Not applicable
Clinically relevant non-major bleeding	4716 (2 studies) FU 3 months	RE-MODEL trial <u>vs enoxaparin 40mg</u> 5.9% vs 5.3%, NT RE-MOBILIZE trial <u>vs enoxaparin 2x30mg</u> 3.4% vs 2.7%, NT	Not applicable

In twee non-inferioriteitsstudies werd dabigatran per os in een dosering van 220 mg per dag vergeleken met enoxaparine subcutaan 40 mg eenmaal per dag (Eriksson 2007 RE-MODEL) of 30 mg tweemaal per dag (RE-MOBILIZE 2009) bij de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) na plaatsing van een totale knieprothese. De behandeling duurde 6 tot 15 dagen. Het primaire eindpunt werd alleen tijdens de behandelingsperiode gevolgd. De secundaire eindpunten werden gedurende 3 maanden gevolgd. De sterfte werd niet gerapporteerd als een aparte uitkomstmaat.

Er waren tegenstrijdige gegevens over het verschil tussen dabigatran en enoxaparine bij de preventie van het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van VTE en sterfte tijdens de behandeling. Dabigatran 220 mg was niet niet-inferieur bij de preventie van dat samengestelde eindpunt ten opzichte van enoxaparine 40 mg.

GRADE: LOW quality of evidence

Dabigatran 220 mg was inferieur aan enoxaparine 2x30mg bij de preventie van dat samengestelde eindpunt.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in het samengestelde eindpunt van ernstige VTE en VTE-gerelateerde sterfte tussen dabigatran 220 mg en de twee doseringen van enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in de frequentie van ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen tussen dabigatran en enoxaparine omdat er onvoldoende statistische informatie is.

GRADE: not applicable

Dabigatran 150mg qd versus enoxaparin 40mg qd or 30mg bid in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing knee arthroplasty			
Bibliography: Eriksson 2007 RE-MODEL(107), Re-Mobilize Writing Committee 2009(108)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Total VTE events (symptomatic or venographic DVT or symptomatic PE or all-cause mortality) during treatment (PO)	4716 (2 studies) FU: 6-15d	RE-MODEL trial <u>vs enoxaparin 40mg</u> 40.5% vs 37.7% ARD: 2.8% (95% CI -3.1 to 8.7), dabigatran 220 is non-inferior to enoxaparin 40mg	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 73% in efficacy analysis and no ITT Consistency: OK when considered separately Directness: -1 asymptomatic VTE in composite outcome Imprecision: OK
		RE-MOBILIZE trial <u>vs enoxaparin 2x30mg</u> 33.7% vs 25.3% ARD=8.4% (95%CI 3.4 to 13.3) SS in favour of enoxaparin dabigatran is inferior to enoxaparin 2x30mg	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 73% in efficacy analysis and no ITT Consistency: OK when considered separately Directness: -1 asymptomatic VTE in composite outcome Imprecision: OK
Major VTE and VTE-related mortality	4716 (2 studies) FU 3 months	RE-MODEL trial <u>vs enoxaparin 40mg</u> 3.8% vs 3.5% ARD=0.3 (95%CI-2.0 to 2.6) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 73% in efficacy analysis and no ITT Consistency:NA Directness: -1 asymptomatic VTE in composite outcome Imprecision: OK
		RE-MOBILIZE trial <u>vs enoxaparin 2x30mg</u> 3.0% vs 2.2% ARD=0.8% (95%CI-0.9 to 2.5) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 73% in efficacy analysis and no ITT Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic VTE in composite outcome Imprecision: OK
Major bleeding	4716 (2 studies) FU 3 months	RE-MODEL trial <u>vs enoxaparin 40mg</u> 1.3% vs 1.3%, NS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1, no CI reported in both studies,
		RE-MOBILIZE trial <u>vs enoxaparin 2x30mg</u> 0.8% vs 1.4%, NT	Not applicable
Clinically relevant non-major bleeding	4716 (2 studies) FU 3 months	RE-MODEL trial <u>vs enoxaparin 40mg</u> 6.8% vs 5.3%, NT RE-MOBILIZE trial <u>vs enoxaparin 2x30mg</u> 3% vs 2.7%, NT	Not applicable

Two non-inferiority trials compared oral dabigatran in a daily dose of 150 mg to subcutaneous enoxaparin 40 mg once daily (Eriksson 2007 RE-MODEL) or 30mg twice daily (RE-MOBILIZE 2009) for the prevention of venous thromboembolism (VTE) after total knee arthroplasty. Treatment duration varied between 6 and 15 days. Follow-up of the primary outcome was during treatment only; follow-up for the secondary outcomes was 3 months. Mortality was not reported as a separate outcome.

There was conflicting evidence on the difference between dabigatran 150mg and enoxaparin for the prevention of the composite of total VTE and mortality during treatment (primary outcome). Dabigatran 150 mg was non-inferior to enoxaparin 40mg for the prevention of this composite outcome;

GRADE: LOW quality of evidence

Dabigatran 220 mg was inferior to enoxaparin 2x30mg for the prevention of this composite outcome.

GRADE: LOW quality of evidence

There was no statistically significant difference between dabigatran 150 mg and enoxaparin in both dosages for the composite of major VTE and VTE-related mortality.

GRADE: LOW quality of evidence

No conclusions can be drawn on the difference between dabigatran and enoxaparin for the rate of major bleeding or clinically relevant minor bleeding, because of insufficient statistical information.

GRADE: not applicable

6.3.3 Apixaban versus enoxaparine bij electieve kniearthroplastie

Apixaban 2.5 mg bid versus subcutaneous enoxaparin 30 mg bid or 40mg qd for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty			
Bibliography: Lassen 2009 ADVANCE-1(109), Lassen 2010 ADVANCE-2(110)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	6252 (2 studies) 10-14d	Lassen 2010 vs enoxaparin 40 mg 0.13% vs 0%, NT	Not applicable
		Lassen 2009 vs enoxaparin 2x30mg 0.2% vs 0.2%, NT	Not applicable
Composite of any DVT, non-fatal PE, or death from any cause (PO)	6252 10-14d	Lassen 2010 vs enoxaparin 40 mg 15.06% vs 24.37% RR=0.62 (95% CI 0.51 to 0.74), SS, one-sided p<0.0001 for non-inferiority and for superiority in favour of apixaban	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 65% in efficacy analysis and ITT not clear Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic DVT in composite outcome Imprecision: OK
		Lassen 2009 vs enoxaparin 2x30mg 9.0% vs 8.8% RR=1.02 (95% CI 0.78 to 1.32) ARR=0.11 (95% CI -2.22 to 2.44) P=0.06 for non-inferiority (non-inferiority criterion not met)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 72% in efficacy analysis and no ITT Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic DVT in composite outcome Imprecision: OK
Major VTE (proximal symptomatic or asymptomatic DVT, nonfatal PE, or death related to VTE)	6252 (2 studies) 10-14d	Lassen 2010 vs enoxaparin 40 mg 1.09% vs 2.17% RR=0.50 (95% CI 0.26 to 0.97), SS, one-sided p for superiority=0.0186 in favour of apixaban	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic DVT in composite outcome Imprecision: OK
		Lassen 2009 vs enoxaparin 2x30mg not reported	Not applicable
Symptomatic DVT	6252 (2 studies) 10-14d	Lassen 2010 vs enoxaparin 40 mg during treatment 0.20% vs 0.46%, NT	Not applicable
		Lassen 2009 vs enoxaparin 2x30mg 0.2% vs 0.4%, NT	Not applicable

Major bleeding	6252 (2 studies) 10-14d	<u>Lassen 2010</u> vs enoxaparin 40 mg 0.6% vs 0.9% ARR=-0.33% (95% CI -0.95 to 0.29), NS, p=0.301	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		<u>Lassen 2009</u> vs enoxaparin 2x30mg 0.7% vs 1.4% ARR=-0.81 (-1.49 to 0.14), NS, p=0.053	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Clinically relevant non-major bleeding	6252 (2 studies) 10-14d	<u>Lassen 2010</u> vs enoxaparin 40 mg 2.9% vs 3.8% ARR=-0.91 (95% CI -2.20 to 0.38), NS, p=0.1668	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		<u>Lassen 2009</u> vs enoxaparin 2x30mg 2.2% vs 3.0% ARR=-0.77 (95% CI -1.87 to 0.33), p=0.05	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

In twee non-inferioriteitsstudies werd apixaban 2x 2,5 mg per dag per os vergeleken met enoxaparine 40 mg subcutaan 1x/d (Lassen 2010) of 30 mg 2x/d (Lassen 2009) bij de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) na een totale knieartroplastie. De behandeling duurde 10 tot 14 dagen.

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in sterfte of symptomatische DVT tijdens behandeling tussen apixaban 2x 2,5 mg en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag omdat er onvoldoende statistische informatie was over die uitkomstmaten.

GRADE: not applicable

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in sterfte of symptomatische DVT tijdens behandeling tussen apixaban 2x 2,5 mg en enoxaparine subcutaan 2x 30 mg per dag omdat er onvoldoende statistische informatie was over die uitkomstmaten.

GRADE: not applicable

Apixaban 2x 2,5 mg was superieur aan enoxaparine 40 mg op het samengestelde eindpunt van diepe veneuze trombose (DVT), niet-fatale longembolie (LE) of sterfte ongeacht de doodsoorzaak tijdens behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Wat het samengestelde eindpunt van diepe veneuze trombose (DVT), niet-fatale longembolie (LE) of sterfte ongeacht de doodsoorzaak betreft, kon de non-inferioriteit van apixaban 2x 2,5 mg ten opzichte van enoxaparine 2x 30 mg niet worden aangetoond.

GRADE: LOW quality of evidence

Apixaban 2x 2,5 mg was superieur aan enoxaparine op het samengestelde eindpunt van proximale symptomatische of asymptomatische DVT, niet-fatale LE of sterfte aan VTE.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in het samengestelde eindpunt van proximale symptomatische of asymptomatische DVT, niet-fatale LE of sterfte aan VTE tussen apixaban 2x 2,5 mg en enoxaparine subcutaan 2x 30 mg per dag. Die uitkomstmaten werden niet gerapporteerd.

GRADE: not applicable

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen apixaban 2x 2,5 mg per dag en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen apixaban 2x 2,5 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2x 30 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van klinisch relevante, maar niet-ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen apixaban 2x 2,5 mg per dag en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was een borderline statistisch significant verschil in de incidentie van klinisch relevante, maar niet-ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen apixaban 2x 2,5 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2x 30 mg per dag in het voordeel van apixaban.

GRADE: HIGH quality of evidence

6.3.4 Rivaroxaban versus enoxaparin bij electieve bij electieve kniearthroplastie

Rivaroxaban 10 mg/d versus enoxaparin 30 mg bid or 40mg qd for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty			
Bibliography: Turpie2009 RECORD 4(111), Lassen 2008 RECORD 3(112)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5679 (2 studies) up to day 17 + 30-35d follow-up after treatment	Turpie 2009 vs enoxaparin 2x30 mg during treatment: 0.3% vs 0.2% ARR=-0.06% (95% CI -0.35 to 0.50), NS, p=0.745	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
		Lassen 2008 vs enoxaparin 40mg up to day 17: 0% vs 0.2% ARR=-0.2% (95% CI -0.6 to 0.2), NS, p=0.21 During follow-up after treatment: 0% vs 0.3% ARR=-0.3% (95% CI -0.8 to 0), p=0.05	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Composite of any DVT, non-fatal PE, or death from any cause (PO)	5679 (2 studies) up to day 17	Turpie 2009 vs enoxaparin 2x30 mg up to day 17: 6.9% vs 10.1% ARR=-3.19% (95% CI -5.67 to -0.71), SS, p for superiority=0.012 in favour of rivaroxaban	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 55% in efficacy analysis and no ITT Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic DVT in composite outcome Imprecision: OK
		Lassen 2008 vs enoxaparin 40mg up to day 17: 9.6% vs 18.9% ARR=-9.2% (-12.4 to -5.9), SS, p<0.001 for noninferiority and p<0.001 for superiority in favour of rivaroxaban	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 noninferiority trial, 67% in modified ITT analysis Consistency: NA Directness: -1 asymptomatic DVT in composite outcome Imprecision: OK
Major VTE (proximal DVT, nonfatal PE, or death related to VTE)	5679 (2 studies) up to day 17	Turpie 2009 vs enoxaparin 2x30 mg during treatment: 1.2% vs 2.0% ARR=-0.80 (95% CI -1.82 to 2.0), NS, p for superiority=0.124	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 noninferiority trial, 71% in modified ITT analysis Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
		Lassen 2008 vs enoxaparin 40mg up to day 17: 1% vs 2.6% ARR=-1.6% (-2.8 to -0.4), SS, p for superiority=0.01 in favour of rivaroxaban	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 noninferiority trial, 67% in modified ITT analysis Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

Symptomatic VTE	5679 (2 studies) up to day 17 + follow-up after treatment up to 35d	<u>Turpie 2009</u> vs enoxaparin 2x30 mg during treatment: 0.7% vs 1.2% ARR=-0.47% (95% CI -1.16 to 0.23), NS, p=0.187 during follow-up after treatment: 0.2% vs 0.2%, NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		<u>Lassen 2008</u> vs enoxaparin 40mg Up to day 17: 0.7% vs 2.0% ARR=-1.3% (95% CI -2.2 to - 0.4), SS, p=0.005 in favour of rivaroxaban During follow-up after treatment: 0.4% vs 0.2% ARR=0.2% (95% CI -0.3 to 0.6), NS, p=0.44	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	5679 (2 studies) up to day 17	<u>Turpie 2009</u> vs enoxaparin 2x30 mg 0.7% vs 0.3% NS, p=0.11	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		<u>Lassen 2008</u> vs enoxaparin 40mg 0.6% vs 0.5% NS, p=0.77	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Clinically relevant non-major bleeding	5679 (2 studies) up to day 17	<u>Turpie 2009</u> vs enoxaparin 2x30 mg 2.6% vs. 2.0%, NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		<u>Lassen 2008</u> vs enoxaparin 40mg 2.7% vs 2.3%, NT	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

In twee non-inferioriteitsstudies werd rivaroxaban 10 mg per os per dag vergeleken met enoxaparine subcutaan 2x 30 mg (Turpie 2009) of 40 mg eenmaal per dag (Lassen 2008) bij de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) na plaatsing van een totale knieprothese. De behandeling duurde 10 tot 14 dagen. Alle uitkomstmaten op één na werden alleen voor die periode gerapporteerd. In beide studies werd ook de incidentie van symptomatische veneuze trombo-embolie gerapporteerd tijdens de follow-up. Eén studie (Lassen 2008) rapporteerde ook de sterfte tijdens de follow-up. In de studie waarin rivaroxaban werd vergeleken met enoxaparine 2x 30 mg, werd slechts 55% van de patiënten meegeteld bij de non-inferioriteitsanalyse (per protocol) van het primaire eindpunt. In onze tabel worden de resultaten van de superioriteitsanalyse gerapporteerd ('modified intention to treat-analyse', 61% van de patiënten).

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2x 30 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was een borderline statistisch significant verschil in de sterfte tijdens de follow-up tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Rivaroxaban 10 mg per dag was superieur aan enoxaparine subcutaan 2x 30 mg per dag voor het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van DVT, niet-fatale LE en sterfte ongeacht de doodsoorzaak tijdens de behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Rivaroxaban 10 mg per dag was superieur aan enoxaparine subcutaan 40 mg per dag voor het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van DVT, niet-fatale LE en sterfte ongeacht de doodsoorzaak tijdens de behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in het samengestelde eindpunt van ernstige VTE (proximale DVT, niet-fatale LE of overlijden als gevolg van VTE) tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2x 30 mg per dag.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Rivaroxaban 10 mg per dag was superieur aan enoxaparine subcutaan 40 mg per dag wat het samengestelde eindpunt van ernstige VTE (proximale DVT, niet-fatale LE of overlijden als gevolg van VTE) tijdens de behandeling betreft.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van symptomatische VTE tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2x 30 mg per dag tijdens de behandeling of de follow-up.

GRADE: HIGH quality of evidence

Rivaroxaban 10 mg per dag was superieur aan enoxaparine subcutaan 40 mg per dag in de preventie van symptomatische VTE tijdens de behandeling, maar niet tijdens de follow-up.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2x 30 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 40 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van klinische relevante, niet-ernstige bloedingen tijdens de behandeling tussen rivaroxaban 10 mg per dag en enoxaparine subcutaan 2x 30 mg per dag.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het verschil in de incidentie van klinisch relevante, niet-ernstige bloedingen tussen rivaroxaban en enoxaparine 40 mg omdat er onvoldoende statistische informatie is.

GRADE: not applicable

6.4 Farmacologische behandeling plus elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen als tromboprophylaxe bij electieve knieatroplastie

6.4.1 Enoxaparine + elastische compressiekousen versus elastische compressiekousen bij electieve knieatroplastie

Enoxaparin 40mg qd + GCS versus GCS for thromboprophylaxis in total knee replacement surgery			
Bibliography: From meta-analysis NICE 2010(54), we selected 1 RCT: Fuji 2008(91)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
DVT (symptomatic or asymptomatic)	190 (1 study) treatment 14d FU 90d	35.1% vs 60.8% p=0.002 (no RR or CI reported)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 no ITT and 77% in efficacy analysis Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Pulmonary embolism	190 (1 study) treatment 14d FU 90d	1.4% vs 1.2% NS (no RR or CI reported)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 no ITT and 77% in efficacy analysis Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 low rates
Major bleeding	190 (1 study) treatment 14d FU 90d	1.1% vs 4.5% NS (no RR or CI reported)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-no ITT and 93% in analysis, only 1 trial Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 low rates
Minor bleeding	190 (1 study) treatment 14d FU 90d	6.6% vs 4.5% NS (no RR or CI reported)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 no ITT and 93% in efficacy analysis, only 1 trial Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 low rates

Wij selecteerden 1 RCT uit de systematische review van NICE 2010 waarin LMWH + GCK werd vergeleken met GCK alleen, bij patiënten bij wie een totale knieprothese werd geplaatst. Dit was een studie bij Japanse patiënten waarin 4 behandelingen werden vergeleken (enoxaparine 20 mg 4x/d, enoxaparine 40 mg 4x/d of enoxaparine 20 mg 2x/d, allemaal + GCK, versus GCK +injectie met een placebo). We rapporteren enkel de vergelijking tussen enoxaparine 40 mg 4x/d + GCK en GCK alleen.

De patiënten in deze studie werden met beeldvormingstechnieken gescreend voor het eindpunt DVT, dus de gerapporteerde incidentie van DVT omvat zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

De incidentie van DVT was lager met enoxaparine 40 mg +GCK dan met GCK alleen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidenties van longembolie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidenties van ernstige en niet-ernstige bloeding.

GRADE: LOW quality of evidence

6.5 Duur van tromboprofylaxe bij electieve knieatroplastie

6.5.1 LMWH or UFH na ontslag versus geen tromboprofylaxe in elective knee replacement

LMWH or unfractionated heparin post discharge (extended treatment) versus control (short treatment) after in-hospital thromboprophylaxis in total knee replacement			
Bibliography: systematic review Sobieraj 2012(113) selected 1 RCT: Comp 2001(96); 1 more recent RCT Barrellier 2010(114)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Composite of proximal and symptomatic DVT, non-fatal symptomatic PE, major bleeding, HIT or all-cause death	n= 857 (1 study) 35+/-5 days	<u>Barrellier 2010 (LMWH or UFH)</u> Short 4.0% vs Extended 2.4% ARD: 1.7% (90% CI -0.3 to 3.7) NS non-inferiority of short treatment was not demonstrated	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, non-inferiority and no ITT or PP analysis Consistency: NA Directness: -1, composite endpoint Imprecision: OK
DVT (asymptomatic and symptomatic)	n=1295 (2 studies) treat. 27d FU 3m 35+/-5d	<u>Comp 2001 (LMWH)</u> Extended 17.5% vs Short 20.8% RR=0.84 (95%CI 0.57 to 1.24) NS <u>Barrellier 2010:</u> Short 14.8% vs Extended 4.5% ARD: 10.3% (90%CI 0.70 to 1.36) SS in favour of extended treatment	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, non-inferiority, different randomization methods Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
PE	n= 438 (1 study) treat. 27d FU 3m	<u>Comp 2001</u> Extended 0 vs short (0.9%) OR: 0.14 (95%CI 0.01 to 2.2) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Major bleeding	n=1295 (2 studies) FU 3m	<u>Comp 2001</u> Extended: 0 vs short (0.05%) OR: 0.14 (95%CI 0.003–6.95) NS <u>Barrellier 2010:</u> “The rate of major bleeding was less than 1% and similar in the two study groups.”	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI

We hebben 1 RCT geselecteerd (Comp 2001) uit een systematische review (Sobieraj 2012) en 1 recente non-inferioriteitsstudie (Barrellier 2010) waarin een lange behandeling met LMWH of niet-gefractioneerd heparine (na ontslag) werd vergeleken met een standaardbehandeling (tromboprofylaxe in het ziekenhuis) bij patiënten bij wie een volledige knieprothese werd geplaatst.

In beide studies werden de patiënten enige tijd na de heelkundige ingreep gescreend voor het eindpunt DVT. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel de symptomatische als de asymptomatische gevallen van DVT.

In één studie (Barrellier 2010) was er geen statistisch significant verschil tussen beide schema's van tromboprofylaxe voor het samengestelde eindpunt van proximale en symptomatische DVT, niet-fatale symptomatische longembolie, ernstige bloeding, heparine-geïnduceerde trombocytopenie of overlijden door alle oorzaken; de non-inferioriteit van de korte behandeling kon niet worden aangetoond.

GRADE: LOW quality of evidence

In de grootste studie (Barrellier 2010) werd een statistisch significant verschil in diepe veneuze trombose gezien tussen beide behandelingsgroepen, in het voordeel van een lange behandeling met LMWH/niet-gefractioneerde heparine. In de kleinste studie (Comp 2001) was dat verschil niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van longembolie tussen de verschillende behandelingsgroepen, maar waarschijnlijk was er onvoldoende power om een verschil te detecteren.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van ernstige bloedingen was laag. Het verschil tussen de behandelingsgroepen was niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

6.6 Meta-analyses die nieuwe anticoagulantia vergelijken met enoxaparine bij heekunde voor knie- of heupprothese

Een groot aantal meta-analyses die nieuwe anticoagulantia vergelijken met andere behandelingen ter preventie van VTE werd en wordt gepubliceerd. Methodologische problemen in deze publicaties zijn voornamelijk het poolen van heterogene studies: RCT's met verschillende indicaties voor tromboprofylaxe worden gepoold, verschillende interventies of comparators worden gepoold, of ook verschillende behandelingsduren of verschillende dosages. De geïncludeerde studies zijn meestal non-inferioriteitsstudies. Omwille van deze methodologische bezwaren rapporteren we deze meta-analyses niet in detail.

We zullen kort 5 recente meta-analyses bespreken, die gebaseerd zijn op een adequate systematische zoektocht, maar dus vele van de genoemde methodologische beperkingen vertonen. De conclusies van deze meta-analyses zijn:

- Bij artroplastie van de heup of de knie, is er geen statistisch significant verschil tussen dabigatran en enoxaparine in (symptomatische) VTE en bloeding volgens 3 meta-analyses ((115-117).
- Bij artroplastie van de heup of de knie is rivaroxaban superieur aan enoxaparine in de preventie van symptomatische VTE volgens 1 meta-analyse(115), en superieur in de preventie van alle VTE in 2 meta-analyses(117, 118). In 2 meta-analyses(116, 119) werd rivaroxaban superior bevonden ten opzichte van enoxaparine in de preventie van DVT. De meeste meta-analyses rapporteren een hoger risico van bepaalde bloedingseindpunten met rivaroxaban (klinisch relevante bloeding(115), klinisch relevante bloeding + majeure bloeding(119), majeure bloeding(116)), terwijl sommige geen statistisch significant verschil vinden (117, 118).
- Bij artroplastie van de heup of knie wordt met apixaban een gelijkaardig risico van symptomatische VTE gezien in vergelijking met enoxaparine, en een lager risico van klinisch relevante bloeding volgens 1 meta-analyse(115). Een andere meta-analyse (119) vindt dan weer een lagere risico van DVT met apixaban, evenals een lager risico van totaal aantal bloedingen, in vergelijking met enoxaparine.

De kwaliteit van bewijskracht uit deze meta-analyses is te beschouwen als laag tot zeer laag.

**7 Samenvatting van de resultaten:
Tromboprofylaxe in mineure orthopedische
chirurgie of gipsimmobilisatie**

7.1 Tromboprofylaxe bij artroscopie van de knie

7.1.1 LMWH versus geen tromboprofylaxe bij artroscopie van de knie

LMWH treatment versus no intervention for the prevention of VTE in adults undergoing knee arthroscopy			
Bibliography: meta-analysis Ramos 2008(120), selecting these RCTs: Canata 2003(121), Michot 2002(122), Roth 1995(123), Wirth 2001(124)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
VTE	527 (4 studies) 4-30d	RR= 0.16 (95%CI 0.05 to 0.52) SS in favour of LMWH NNT= 17	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (not blind, no ITT + FU not reported in 2 studies) Consistency: OK (see forest plot) Directness: OK Imprecision: OK
Clinical VTE	529 (4 studies) 4-30d	RR= 0.42 (95%CI 0.06 to 3.14) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (not blind, no ITT + FU not reported in 2 studies) Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Minor bleedings	527 (4 studies) 4-30d	RR= 2.23 (95%CI 0.99 to 4.99) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (not blind, no ITT + FU not reported in 2 studies) Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 (small studies, not clear if power was adequate for this outcome)
Adverse events	527 (4 studies) 4-30d	RR= 1.92 (95%CI 0.97 to 3.80) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (not blind, no ITT + FU not reported in 2 studies) Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 (small studies, not clear if power was adequate for this outcome)

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In deze meta-analyse van 4 RCT's werd een behandeling met een heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) vergeleken met geen behandeling bij de preventie van veneuze trombo-embolie bij volwassenen die een artroscopie van de knie moesten ondergaan. De follow-up in de studies bedroeg 4 tot 30 dagen.

Er werd geen informatie gegeven over de uitkomstmaten sterfte, longembolie en ernstige bloedingen.

Een behandeling met LMWH resulteerde in een lagere frequentie van veneuze trombo-embolie (VTE) dan geen behandeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in klinische VTE tussen LMWH en geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in lichte bloedingen tussen LMWH en geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten tussen LMWH en geen behandeling.

GRADE: LOW quality of evidence

7.1.2 Elastische compressiekousen versus LMWH bij artroscopie van de knie

Graduated compression stockings versus LMWH in patients undergoing knee arthroscopy			
Bibliography: Camporese 2008(125)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1317 (1 study) 3 months	0% vs 0% p-value not applicable	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: -1 not a primary outcome Imprecision: OK
Asymptomatic proximal DVT, symptomatic VTE and all cause mortality (PO) at 3 months	1317 (1 study) 3 months	3.2% vs 0.9% ARD: 2.3 (95%CI 0.7 to 4.0) percentage points SS in favour of LMWH	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: -1 composite outcome includes asymptomatic DVT Imprecision: OK
Symptomatic DVT	1317 (1 study) 3 months	1.8% vs 0.3% SS in favour of LMWH p=0.012	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Symptomatic PE	1317 (1 study) 3 months	0.3% vs 0.3% NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	1317 (1 study) 3 months	0.2% vs 0.3% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 power inadequate
Minor bleeding	1317 (1 study) 3 months	3% vs 3.5% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 power inadequate

In deze studie werden graduele elastische compressiekousen vergeleken met nadroparine gedurende 7 dagen, bij patiënten die een artroscopie van de knie ondergingen. De behandeling duurde 7 dagen en de follow-up 3 maanden.

Er was geen statistisch significant verschil in de sterfte na drie maanden tussen graduele elastische compressiekousen en nadroparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Met LMWH was er een statistisch significant lager aantal gebeurtenissen van een samengesteld eindpunt dat bestond uit asymptomatische proximale DVT, symptomatische VTE en totale mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van klinische veneuze trombotische accidenten was lager bij behandeling met nadroparine gedurende drie maanden dan bij het dragen van graduele elastische compressiekousen gedurende drie maanden.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van symptomatische pulmonale accidenten na drie maanden tussen graduele elastische compressiekousen en nadroparine.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen na drie maanden tussen graduele steunkousen en nadroparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van lichte bloedingen na drie maanden tussen graduele steunkousen en nadroparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

7.1.3 Langere duur versus korte duur tromboprofylaxe bij artroscopie van de knie

Extended (23-28d) versus short treatment (3-8 d in-hospital) with enoxaparin 40mg in patients with arthroscopic anterior cruciate ligament (ACL) surgery			
Bibliography: Marlovits 2007(126)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	175 (1 study) 23-28d	0 vs 0 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: NA Imprecision: -1, small study, power for this outcome probably inadequate
Symptomatic DVT	175 (1 study) 23-28d	0 vs 3.4% NS, p=0.246	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: NA Imprecision: -1, small study, power for this outcome probably inadequate
Symptomatic PE	175 (1 study) 23-28d	0 vs 0 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: NA Imprecision: -1, small study, power for this outcome probably inadequate
Asymptomatic or symptomatic DVT	175 (1 study) 23-28d	2.8% vs 41.2% SS in favour of extended enoxaparin, p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 FU 20%, no ITT Consistency: NA Directness: NA Imprecision: OK
Major bleeding	175 (1 study) 23-28d	0 vs 0 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: NA Imprecision: -1, small study, power for this outcome probably inadequate
Minor bleeding	175 (1 study) 23-28d	15.0% vs 11.4% NS, p=0.595	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: NA Directness: NA Imprecision: -1, small study, power for this outcome probably inadequate

In deze studie werd een langere behandeling met enoxaparine (40 mg subcutaan) gedurende 23-28 dagen na chirurgie vergeleken met een kortere behandeling met enoxaparine gedurende 3-8 dagen na chirurgie. De studie werd uitgevoerd bij patiënten die een artroskopische ingreep op de voorste kruisband moesten ondergaan.

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tussen de langere en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van symptomatische DVT tussen de langere en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van asymptomatische of symptomatische DVT was lager bij een langere behandeling met enoxaparine dan bij een kortere.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in symptomatische longembolie tussen de langere en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen de langere en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van niet-ernstige bloedingen tussen de langere en de korte behandeling met enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

7.2 Thromboprophylaxis in plaster cast or orthosis

7.2.1 LMWH versus geen tromboprofylaxe bij gipsimmobilisatie van het onderste lidmaat

LMWH versus no treatment for thromboprophylaxis with lower limb plaster cast or brace			
Bibliography: meta-analysis NICE 2010(54), included following RCTs: Jorgensen 2002(127), Kock 1995(128), Kujath 1993(129), Lapidus 2007(130), Lassen 2002(131). 1 more recent RCT found:Goel 2009(132)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	n=848 (3 studies) 6-7 w	<u>NICE 2010</u> 0% vs 0% RR not estimable <u>Goel 2009</u> 0.8% vs 0% NT	Not applicable
DVT (symptomatic or asymptomatic)	n= 1569 (6 studies) 1-7 w	<u>NICE 2010</u> 8% vs 16% RR: 0.52 (95%CI 0.32 to 0.87) SS in favour of LMWH Absolute effect: -7% (95% CI -11% to -3%) <i>There is substantial statistical heterogeneity between studies for this population</i> <u>Goel 2009</u> 8.7% vs 12.6% RR: not mentioned NS (p = 0.22)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: -1 conflicting results Directness: -1 heterogeneous study populations Imprecision: OK
PE	n= 748 (3 studies) 5.5-7 w	<u>NICE 2010</u> 0% vs 0.5% RR: 0.20 (95% CI 0.01 to 4.22) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 heterogeneous study populations Imprecision: -1 wide CI
Major bleeding	n= 1187 (4 studies) 6-7 w	<u>NICE 2010</u> 0.45% vs 0.23% RR: 2.04 (95%CI 0.19 to 22.30) NS <u>Goel 2009</u> 0% vs 0%	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 heterogeneous study populations Imprecision: -1 wide CI

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

Wij selecteerden 1 meta-analyse van 3 RCT's (NICE 2010) en een recentere RCT (Goel 2009) waarin heparines met laag moleculair gewicht werden vergeleken met geen profylaxe bij patiënten met een gips of brace van het been (duur: tot 7 weken). De populaties waren klinisch heterogeen: In een RCT (Kock 1995) uit de meta-analyse werden zowel patiënten met immobilisatie onder als boven de knie opgenomen, in alle andere alleen patiënten met een gips tot onder de knie. In de meta-analyse omvatten de indicaties voor gipsimmobilisatie o.a. fractuur, achillespees ruptuur of trauma van de weke weefsels, al dan niet chirurgisch behandeld. In de recentere RCT (Goel 2009) hadden alle patiënten een fractuur van het onderbeen met chirurgische interventie.

In de LMWH-groep van één studie (Goel 2009) werd een overlijden gemeld, in de andere studies werden er geen gemeld. De statistische significantie werd niet getest.

GRADE: NA

In de meta-analyse van NICE 2010 was er een statistisch significant verschil in DVT (symptomatische en asymptomatische) tussen de behandelingsgroepen in het voordeel van heparines met laag moleculair gewicht. In een kleinere studie (Goel 2009) werd er geen statistisch significant verschil gezien.

GRADE: LOW quality of evidence

In drie gepoolde RCT's werd 'longembolie' gerapporteerd als eindpunt, maar er werd geen statistisch significant verschil gezien tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil tussen de behandelingsgroepen voor het eindpunt ernstige bloeding.

GRADE: LOW quality of evidence

7.2.2 Langere duur versus korte duur tromboprofylaxe bij gipsimmobilisatie van het onderste lidmaat

LMWH post discharge(mean 44 days) versus placebo, after initial 7 day LMWH for thromboprophylaxis in lower limb plaster casts or orthosis after ankle fracture surgery			
Bibliography: Lapidus 2007(133) (source: NICE 2010(54))			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	n= 272 (1 study) up to 6 w	0% vs 0% NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 only 1 trial, no ITT, considerable loss to FU Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 power NR
DVT (asymptomatic + symptomatic)	n= 272 (1 study) up to 6 w	21% vs 28% NS Plaster cast subgroup 21% vs 36% P value: 0.04 SS in favour of post discharge LMWH tromboprophylaxis	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 only 1 trial, unclear definition ITT Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 power NR
PE (symptomatic)	n= 272 (1 study) up to 6 w	0 vs 0% NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 only 1 trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 power NR
Major bleeding	n= 272 (1 study) up to 6 w	0 vs 0% NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 only 1 trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1 power NR

In deze studie werd LMWH vergeleken met een placebo bij patiënten die geopereerd waren voor een acute enkelfractuur en hierna een gips aangelegd kregen. Beide studiegroepen kregen 5000 eenheden dalteparine s.c. per dag gedurende de eerste week na de ingreep en daarna kregen ze een verlengde behandeling met LMWH of een placebo tot de gips/orthese werd verwijderd.

Er werden geen sterfgevallen gemeld.

GRADE: LOW quality of evidence

In de volledige studiepopulatie werd geen statistisch significant verschil gezien in de totale incidentie van diepe veneuze trombose. In de subgroep met een gips deden zich echter significant minder gevallen van DVT voor in de dalteparinegroep dan in de placebogroep.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werden geen gevallen van symptomatische longembolie gerapporteerd.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werden geen gevallen van ernstige bloeding gerapporteerd.

GRADE: LOW quality of evidence

**8 Samenvatting van de resultaten:
Tromboprofylaxe bij algemene heelkunde**

8.1 Farmacologische behandeling versus placebo als tromboprofylaxe bij algemene heelkunde

8.1.1 UFH versus placebo bij algemene heelkunde

UFH versus no thromboprophylaxis in general surgery (gastrointestinal, gynaecological, laparoscopic, thoracic and urological surgery)			
Bibliography: meta-analysis NICE 2010(54) included these RCTs: Osman 2007(134), Ballard 1973(135), Clarke- Pearson 1990(136), Abernethy 1974(137), Allen 1978(138), Bejjani 1983(139), Bergqvist 1980(140), Clarke-Pearson 1983(141), Coe 1978(142), Gallus 1973(58), Gordon- Smith 1972(143), Anon 1979(144), Hedlund 1979(145), Jourdan 1984(146), Kruse-Blinkenberg 1980(147), Lahnborg 1975(148), Lahnborg 1976(149), Lawrence 1977(150), MacIntyre 1974(151), Marchetti 1983(152), Plante 1979(153), Ribaldo 1975(154), Sagar 1975(155), Sasahara 1984(156), Strand 1975(157), Taberner 1978(158), Törngren 1979(159), Wu 1977(160)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
DVT (symptomatic and asymptomatic)	n= 3315 (21 studies) 7d-9m	9.8% vs 21.6% RR: 0.45 (95% CI 0.36 to 0.56) SS in favour of UFH Absolute effect: -21% (95% CI -31% to -11%)	Not applied
Pulmonary embolism	n= 1275 (10 studies) 7d-9m	4.0% vs 7.6% RR: 0.52 (95% CI 0.30 to 0.90) SS in favour of UFH Absolute effect: -3% (95% CI -8% to 1%)	Not applied
Major bleeding	n= 3542 (21 studies) 7d-9m	5.2% vs 3.5% RR: 1.38 (95% CI 0.98 to 1.96) NS	Not applied

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

Deze meta-analyse omvatte 21 RCT's waarin niet-gefractioneerde heparine werd vergeleken met geen tromboprofylaxe bij patiënten die algemene chirurgie ondergingen. Op een na dateerden alle studies van voor 1990. De meeste studies waren afkomstig van een oude SR (Collins 1988), die al besproken werd in een eerder literatuuroverzicht voor de consensusconferentie over VTE in 2002.

Het is niet bekend of de patiënten in alle studies na de ingreep werden gescreend op het eindpunt DVT. Voor veel van de studies lijkt dat wel het geval te zijn. De gerapporteerde incidentie van DVT omvat dus zowel symptomatische als asymptotische gevallen van DVT.

De mortaliteit werd niet gerapporteerd.

In de patiëntengroep die met niet-gefractioneerde heparine werd behandeld, deden zich statistisch significant minder gevallen voor van diepe veneuze trombose en longembolie dan bij de patiënten die geen tromboprofylaxe kregen.

Er was geen statistisch significant verschil tussen de groepen voor het eindpunt ernstige bloedingen.

We did not score this comparison using GRADE because insufficient data on the included RCTs could be obtained.

Nice states that all included RCTs were either individually critically appraised to be of a high quality (level 1+ or level 1++) or came from systematic reviews of RCTs which had been critically appraised to be of a high quality (level 1+ or level 1++). They remark, however, that many of the trials are old and surgical practice may have changed since these trials were published.

8.1.2 LMWH versus placebo bij algemene heelkunde

LMWH versus no thromboprophylaxis in general surgery (gastrointestinal, gynaecological, laparoscopic, thoracic and urological surgery)			
Bibliography: meta-analysis NICE 2010(54) included 7 RCTs: Balas 1992(161), Marassi 1993(162), Le Gagneux 1987(163), Ockelford 1989(164),			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
DVT (symptomatic and asymptomatic)	n= 433 (4 studies) 5-9d	2.7% vs 13.1% RR: 0.22 (95% CI 0.10 to 0.51) SS in favour of LMWH Absolute effect: -10% (95%CI -22% to 3%)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 small trials, limited data available Consistency: OK Directness: -1 heterogenous population Imprecision: OK
PE	n= 5134 (5 studies) 5d-2w	0.1% vs 0.5% RR: 0.22 (95% CI 0.06 to 0.78) SS in favour of LMWH Absolute effect: 0% (95% CI -1% to 0%)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: small trials, 2 OL with unclear randomization, 3 limited data Consistency:OK Directness: -1 heterogenous population Imprecision:OK
Major bleeding	n= 5426 (7 studies) 5d-2w	2.8% vs 1.4% RR: 2.01 (95%CI 1.31 to 3.07) SS in favour of no prophylaxis Absolute effect: 1% (95% CI 1% to 2%)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 limited data for 3/7, 2 OL Consistency:OK Directness: -1 heterogenous population Imprecision:OK

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

Deze meta-analyse omvatte 7 RCT's waarin LMWH werd vergeleken met geen tromboprofylaxe bij patiënten die een algemene heelkundige ingreep ondergingen. Algemene heelkunde was gedefiniëerd als gastro-intestinale, gynaecologische, laparoscopische, thoracale en urologische heelkunde. Sommige RCT's includeerden ook patiënten met kanker. We hebben het dus over een klinisch heterogene populatie.

De mortaliteit werd niet gerapporteerd.

Er traden statistisch significant minder gevallen van diepe veneuze trombose en longembolie op in de patiëntengroep die werd behandeld met LMWH dan bij de patiënten die geen tromboprofylaxe kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

Het aantal ernstige bloedingen was echter dubbel zo hoog in de groep die LMWH kreeg dan in de groep die geen behandeling kreeg. Dat verschil was statistisch significant.

GRADE: VERY LOW quality of evidence (quality estimate based on limited data)

8.2 Duur van tromboprofylaxe in algemene heelkunde

8.2.1 Langere duur tromboprofylaxe versus korte duur bij abdominale of pelvische heelkunde

Prolonged LMWH (31-31d) versus placebo after hospital discharge for thromboprophylaxis in abdominal or pelvic surgery			
Bibliography: meta-analysis Rasmussen 2009(165) included 4 RCTs: Bergqvist 2002(166), Lausen 1998(167), Rasmussen 2006(168), Jorgensen 2002(169)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	n=901 (4 studies) 3 m	LMWH: 5.8% (95%CI 3.9 to 8.3) Pla: 5.35% (95%CI 3.6 to 7.6) OR = 1.12 (95%CI, 0.65 to 1.93) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 FU NR, no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
All VTE	n=901 (4 studies) 3 m	6.1% (95%CI 4.0% to 8.7%) vs 14.3% (95%CI 11.2% to 17.8%) OR = 0.41 (95%CI, 0.26 to 0.63) SS in favour of LMWH NNT = 13 (95% CI 9 to 24)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 FU NR, no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Symptomatic VTE	n=901 (4 studies) 3 m	0.2% (95%CI 0.0% to 1.2%) vs 1.7% (95%CI, 0.8% to 3.4%) OR = 0.22 (95%CI, 0.06 to 0.80) SS, in favour of LMWH NNT = 66 (95% CI 36 - 400)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 FU NR, no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
DVT (symptomatic + asymptomatic)	n=901 (4 studies) 3 m	OR = 0.43 (95%CI, 0.27 to 0.66) SS, in favour of LMWH NNT = 26 (95%CI 17 to 59)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 FU NR, no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Bleeding	n=901 (4 studies) 3 m	3.7% (95%CI, 2.4% to 5.5%) vs 4.1% (95%CI, 2.7% to 6.0%) OR = 1.11 (95%CI, 0.62 to 1.97) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 FU NR, no ITT Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

* As calculated from meta-analysis by authors

In een meta-analyse van vier RCT's werd verlenging van de tromboprofylactische behandeling met LMWH vergeleken met standaardtromboprofylaxe tijdens het verblijf in het ziekenhuis bij patiënten die chirurgie ondergingen aan het abdomen of het kleine bekken. Na een initiële behandeling in het ziekenhuis werden de patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met tinzaparine, dalteparine of enoxaparine gedurende ongeveer drie maanden na ontslag uit het ziekenhuis. De controlegroepen kregen een placebo. De populaties bestonden uit zowel kankerpatiënten als niet-kankerpatiënten.

Er werd geen statistisch significant verschil in mortaliteit gezien tussen de groepen die LMWH en de groepen die een placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Verlengde tromboprofylaxe met LMWH verminderde significant het risico op VTE en het risico op DVT na majeure chirurgie aan het abdomen of het kleine bekken in vergelijking met tromboprofylaxe van kortere duur tijdens de hospitalisatie.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in bloedingscomplicaties tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

8.2.2 Langere duur tromboprofylaxe versus korte duur bij patiënten met kanker die heekunde ondergaan

Prolonged LMWH (21-35d) versus short duration (6-10d) thromboprophylaxis in cancer patients undergoing surgery			
Bibliography: systematic review Akl 2008(170) reported Bergqvist 2002(166) and Rasmussen 2006(168), Jorgensen 2002(169)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	n= 501 (1 study) 3m	RR= 0.49 (95% CI 0.12 to 1.94) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, low FU, no ITT Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1 wide CI
DVT (symptomatic and asymptomatic)	n= 248 (1 study) 4w	RR= 0.21 (95% CI 0.05 to 0.94) SS in favour of extended thromboprophylaxis	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, low FU, no ITT Consistency: NA Directness: -1, asymptomatic DVT Imprecision: OK
Major bleeding	n= 501 (1 study) 4w	RR= 2.94 (95% CI 0.12 to 71.85) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, not reported in 2/3 trials Consistency: NA Directness: Imprecision: -1, wide CI
Minor bleeding	n= 501 (1 study) 4w	RR= 1.31 (95% CI 0.56 to 3.05) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, not reported in 2/3 trials Consistency: NA Directness: Imprecision: -1, wide CI

Bij een systematische review werden drie RCT's gevonden waarin een langere tromboprofylaxe met LMWH werd vergeleken met een kortere tromboprofylaxe (in het ziekenhuis) tijdens het ziekenhuisverblijf bij kankerpatiënten die majeure abdominale – of kleine bekkenchirurgie moesten ondergaan. De patiënten werden na een initiële behandeling met een LMWH in het ziekenhuis (6-10 dagen) gerandomiseerd naar een LMWH of een placebo gedurende nog eens 21-35 dagen. Bij alle patiënten werd een bilaterale flebografie gepland op het einde van de behandeling. Slechts twee studies leverden gegevens die konden worden geëxtraheerd en gerapporteerd.

Er werd geen statistisch significant verschil in sterfte waargenomen tussen een langere en een beperkte duur van tromboprofylaxe met een LMWH.

GRADE: LOW quality of evidence

Een langere tromboprofylaxe met LMWH verlaagt het totale risico op DVT (symptomatische en asymptomatische) na majeure abdominale – of kleine bekkenchirurgie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen statistisch significant verschil in de incidentie van lichte of ernstige bloedingen tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: LOW quality of evidence

**9 Samenvatting van de resultaten:
Tromboprofylaxe bij medische patiënten /
immobilisatie**

9.1 Farmacologische behandeling versus placebo als tromboprofylaxe bij medische patiënten

9.1.1 Heparine versus geen heparine bij de algemene medische patiënt (niet CVA)

Heparin vs no heparine in hospitalized medical patients with no stroke			
Bibliography: Meta-analysis Lederle 2011(171), included these RCTs: Weber 2008(172), Lederle 2006(173), Mahé 2005(174), Leizorovicz 2004(175), Fraisse 2000(176), Samama 1999(177), Gärdlund 1996(178), Dahan 1986(179), Belch 1981(180), Cohen 2006(181) 1 more recent RCT: Kakkar 2011(182)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	20717 (10 studies) treatment 6-21d or until discharge FU: 10d-6mo 8323 (1 study) 30d	<u>Lederle 2011</u> 6.5% vs 6.6% OR = 0.94 (95%CI 0.84 to 1.04) NS Kakkar 2011 4.9% vs 4.8% RR=1.0 (95%CI: 0.8 to 1.2) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1: no blinding and unclear allocation concealment in largest trial Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic DVT	5957 (5 studies) 10d-6mo	Lederle 2011 0.79% vs 0.96% OR = 0.75 (95%CI 0.43 to 1.30) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1: no blinding and unclear all conc in largest trial Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1: wide CI
PE	20717 (10 studies) 10d-6mo	Lederle 2011 0.84% vs 1.2% OR = 0.69 (95%CI, 0.52 to 0.90) SS in favour of heparin Absolute effect per 1000 patients: -4 (95%CI, -6 to -1)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1: no blinding and unclear all conc in largest trial Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	20447 (9 studies) 10d-6mo 8323 (1 study) 90d	Lederle 2011 0.40% vs 0.25% OR = 1.49 (95%CI, 0.91 to 2.43) NS Kakkar 2011 0.4% vs 0.3% RR= 1.4 (95% CI 0.7 to 3.1) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 no blinding and unclear all conc in largest trial Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In een meta-analyse (Lederle 2011) en een recentere RCT (Kakkar 2011) werd heparine vergeleken met geen heparine bij patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen (met uitsluiting van

patiënten met een CVA). De profylaxe met heparine duurde 6-21 dagen naargelang van de studie. In de meta-analyse werd LMWH gebruikt in 7 studies, NFH in 2 en fondaparinux in 1. Er werden enkel studies geselecteerd die aparte gegevens gaven voor medische patiënten (met uitsluiting van chirurgische, trauma-, verloskundige of pediatrie patiënten). In de studie van Kakker (2011) droegen de patiënten ook elastische steunkousen. In de meta-analyse is het niet duidelijk of er al dan niet steunkousen of andere vormen van mechanische profylaxe werden gebruikt.

Profylaxe met heparine had geen statistisch significant effect op de sterfte.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in het risico op symptomatische DVT tussen profylactische toediening van heparine en geen heparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Profylaxe met heparine verlaagde het risico op longembolie significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Een behandeling met heparine had geen statistisch significant effect op de incidentie van ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

9.1.2 Heparine versus geen heparine bij patiënten met CVA

Heparin (LMWH or UFH) vs no heparin for thromboprophylaxis in stroke patients			
Bibliography: meta-analysis Lederle 2011(171) included these RCTs: International Stroke Trial Collaboration Group 1997(183), Kay 1995(184), Sandset 1990(185), Prins 1989(186), Dickmann 1988(187), Turpie 1987(188), McCarthy 1986(189), McCarthy 1977(190)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	n= 15405 (8 studies) treatment 6-21 d or until discharge FU 14d-6m	9.4% vs 9.8% OR = 0.91 (95%CI 0.70 to 1.18) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1, largest trial open-label, comparison "usual care" Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Symptomatic DVT	n= 206 (1 study) treatment 6-21 d or until discharge FU 14d-6m	0 vs 0.95% OR = 0.14 (95%CI 0.00 to 7.09) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1, only one trial Consistency: NA Directness: OK Imprecision:-1: wide CI
PE	n = 14862 (5 studies) treatment 6-21 d or until discharge FU 14d-6m	0.78% vs 0.96% OR = 0.72 (95%CI 0.50 to 1.04) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1, largest trial open-label Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	n = 15405 (8 studies) treatment 6-21 d or until discharge FU 14d-6m	1.5% vs 0.88% OR = 1.66 (95%CI 1.20 to 2.28) SS in favour of no heparin Absolute effect per 1000 patients: 6 (95%CI 2 to 12)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:- 1, largest trial open-label, comparison "usual care" Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
All bleeding	n = 522 (6 studies) treatment 6-21 d or until discharge FU 14d-6m	8.8% vs 10% OR = 0.95 (95%CI 0.55 to 1.63) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1, small studies Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In een systematische review en een meta-analyse (Lederle 2011) werd heparine (NFH of LMWH) vergeleken met geen heparinetherapie bij patiënten met een CVA. De duur van tromboprofylaxe met heparine variëerde van 6 tot 14 dagen of tot ontslag.

Er was geen statistisch significant verschil in het aantal sterfgevallen tussen de behandelingsgroepen.
GRADE: MODERATE quality of evidence

In één studie werd geen significante daling van het risico op symptomatische DVT bij profylaxe met heparine waargenomen.

GRADE: LOW quality of evidence

Profylactische toediening van heparine verlaagde het aantal gevallen van longembolie bij patiënten met een CVA niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De incidentie van ernstige bloedingen was significant hoger in de groep die werd behandeld met heparine dan in de groep die geen heparine kreeg. Volgens enkele kleinere studies was er geen significant verschil in de totale incidentie van bloedingen tussen de behandelingsgroepen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

9.2 Farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling als tromboprotectie bij medische patiënten

9.2.1 Langere duur apixaban versus korte duur enoxaparine bij medische patiënten

Apixaban 2.5mg 2x/d for 30d versus enoxaparine subcutaneously 40mg 1x/d for 6-14d			
Bibliography: Goldhaber 2011-ADOPT(191)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	6528 (1 study) 90d	4.1% in each group 'NS'	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 poor reporting of this outcome Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Composite (symptomatic DVT or asymptomatic proximal DVT, PE, death related to VTE)	6528 (1 study) 30d	<u>6-14d parenteral treatment</u> 1.73% vs 1.61% RR= 1.06 (95%CI 0.69 to 1.63) NS <u>30 days treatment (PO)</u> 2.1% vs 3.06% RR= 0.87 (95%CI 0.62 to 1.23) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW (6-14d) ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW (30d) Study quality:-1 69% in efficacy analysis and no ITT Consistency:NA Directness:OK -1 for asymptomatic DVT in composite or -2 comparing different durations Imprecision:OK
Symptomatic deep-vein thrombosis	6528 (1 study) 30d	<u>6-14d parenteral treatment</u> 0.03% vs 0.12% NT <u>30 days treatment</u> 0.15% vs 0.49% NT	Not applicable
Fatal or nonfatal pulmonary embolism	6528 (1 study) 30d	<u>6-14d parenteral treatment</u> 0.09% vs 0.09% NT <u>30 days treatment</u> 0.22% vs 0.24% NS	Not applicable
Major bleeding	6528 (1 study) 30d	<u>6-14d parenteral treatment</u> 0.25% vs 0.12% RR= 2.06 (95%CI 0.62 to 7.85) NS <u>30 days treatment</u> 0.47% vs 0.19% RR= 2.58 (95%CI 1.02 to 7.24) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE (6-14d) ⊕⊕⊖⊖ LOW (30d) Study quality:OK Consistency:NA Directness:Ok or -1 for comparing different durations Imprecision:-1: wide CI, underpowered

In deze studie werd apixaban 2,5 mg 2x/d gedurende 30 dagen vergeleken met enoxaparine 40 mg s.c. 1x/d gedurende 6-14 dagen. De studie werd uitgevoerd bij patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen wegens een medische ziekte. Alle patiënten waren matig of sterk beperkt in hun mobiliteit.

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tussen de twee behandelingsgroepen na een follow-up van 90 dagen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het primaire eindpunt van deze studie was een samengesteld eindpunt van symptomatische DVT, asymptomatische proximale DVT, longembolie en sterfte als gevolg van VTE na 30 dagen. Er was geen statistisch significant verschil in het primaire eindpunt tussen de twee behandelingsgroepen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Op het einde van de parenterale behandelingsperiode (6-14 dagen) was er evenmin een significant verschil in het samengestelde eindpunt tussen de twee groepen.

GRADE: LOW quality of evidence

Het verschil in symptomatische diepe veneuze trombose en longembolie werd niet statistisch onderzocht.

GRADE: not applicable

Een behandeling met apixaban gedurende 30 dagen ging gepaard met een hoger aantal ernstige bloedingen dan 6-14 dagen enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Op het einde van de parenterale behandelingsperiode (6-14 dagen) was er geen significant verschil in de frequentie van ernstige bloedingen tussen apixaban en enoxaparine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

9.2.2 Langere duur rivaroxaban versus korte duur enoxaparine bij medische patiënten

Extended (35d) rivaroxaban 10mg vs. standard duration enoxaparin 40mg (10d) for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients			
Bibliography: Cohen 2013-MAGELLAN(192)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	8101 1 study 35d	5.1% vs 4.8% NT	NA
Composite: (asymptomatic proximal DVT, symptomatic proximal or distal DVT, symptomatic nonfatal PE, or death related to VTE) (PO)	8101 1 study 35d	<u>At 10 days</u> 2.7% vs 2.7% RR= 0.97 (95%CI 0.71 to 1.31) p=0.003 for noninferiority <u>At 35 days</u> 4.4% vs 5.7% RR = 0.77 (95%CI 0.62 to 0.96) SS, in favour of rivaroxaban	⊕⊕⊖⊖ LOW (10 days) ⊕⊖⊖⊖ VERY LOW (35 days) Study quality:-1 or -2: no itt, incomplete outcome data, high risk of bias at 35 days. Consistency: NA Directness:-1: composite endpoint incl asympt DVT Imprecision:OK
Symptomatic proximal or distal DVT	8101 1 study 35d	<u>At 10 days</u> 0.2% vs 0.2% NT <u>At 35 days</u> 0.4% vs 0.5% NT	NA
Symptomatic nonfatal pulmonary embolism	8101 1 study 35d	<u>At 10 days</u> 0.2% vs <0.1% NT <u>At 35 days</u> 0.3% vs 0.5% NT	NA
Major or clinically relevant non-major bleeding (PO)	8101 1 study 35d	<u>At 10 days</u> 2.8% vs 1.2% RR = 2.3 (95% CI 1.63 to 3.17) SS in favour of enoxaparin <u>At 35 days</u> 4.1% vs 1.7% RR = 2.5 (95% CI 1.85 to 3.25) SS in favour of enoxaparin	⊕⊕⊕⊕ HIGH (10 days) ⊕⊕⊕⊖ MODERATE (35 days) Study quality: OK or -1: high risk of bias at 35 days Consistency: NA Directness: OK Imprecision:OK

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie kregen acuut zieke medische patiënten een tromboprophylaxe met rivaroxaban 10 mg/d gedurende 35 dagen of enoxaparine s.c. 40 mg/d gedurende 10 dagen. De patiënten vertoonden minstens één risicofactor voor VTE. De studie was ontworpen om non-inferioriteit van rivaroxaban op dag 10 en superioriteit tot dag 35 te testen.

Er werd geen statistische test van de mortaliteit uitgevoerd.

GRADE: NA

Rivaroxaban gedurende 35 dagen had een beter effect dan enoxaparine gedurende 10 dagen op het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van asymptomatische proximale diepe veneuze trombose, symptomatische proximale of distale diepe veneuze trombose, symptomatische niet-fatale longembolie of overlijden als gevolg van een veneuze trombo-embolie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Na 10 dagen behandeling was het effect van rivaroxaban op het samengestelde eindpunt niet inferieur aan dat van enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werd geen statistische test verricht van het eindpunt DVT.

GRADE: NA

Er werd geen statistische test verricht van het eindpunt symptomatische longembolie.

GRADE: NA

Rivaroxaban veroorzaakte meer klinisch relevante bloedingen dan enoxaparine bij analyse op dag 10 en op dag 35 en het verschil was statistisch significant.

GRADE: HIGH quality of evidence at day 10

GRADE: MODERATE quality of evidence at day 35

9.2.3 Tinzaparine versus aspirine bij acuut ischemisch CVA

Tinzaparin (100 or 175 IU/kg) versus aspirin 300mg for 10 days in acute ischaemic stroke			
Bibliography: Bath 2001(193)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1486 (1 study) 6 mo	TINZA175: 14.6% TINZA100: 14.2% ASP: 14.9% <u>TINZA175 vs ASA:</u> OR=0.98 (0.69 to 1.40), NS <u>TINZA100 vs ASA:</u> OR=0.95 (0.67 to 1.35), NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for unclear allocation concealment and unclear blinding of assessment Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic DVT	1486 (1 study) +/-15d	TINZA175: 0% TINZA100: 0.6% ASP: 1.8% <u>TINZA175 vs ASA:</u> OR=0 (0 to 9.29), SS <u>TINZA100 vs ASA:</u> OR=0.32 (0.07 to 1.14), NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 for unclear allocation concealment and unclear blinding of assessment Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1: wide CI
VTE	1486 (1 study) +/-15d	TINZA175: 0.4% TINZA100: 1.2% ASP: 2.6% <u>TINZA175 vs ASP:</u> OR=0.15 (0.03 to 0.68), SS in favour of tinzaparin <u>TINZA100 vs ASP:</u> OR=0.44 (0.17 to 1.17), NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for unclear allocation concealment and unclear blinding of assessment Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	1486 (1 study) +/-15d	TINZA175: 0.8% TINZA100: 0.4% ASP:0.4% <u>TINZA175 vs ASP:</u> OR=2.03 (0.36 to 15.9), NS <u>TINZA100 vs ASP:</u> OR=0.97 (0.10 to 9.33), NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 for unclear allocation concealment and unclear blinding of assessment Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1: wide CI
Symptomatic intracranial haemorrhage	1486 (1 study) +/-15d	TINZA175: 1.4% TINZA100: 0.6% ASP: 0.2% <u>TINZA175 vs ASP:</u> OR=7.15 (1.10 to 163) SS in favour of aspirin <u>TINZA100 vs ASP:</u> 2.91 (0.31 to 77.0), NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 for unclear allocation concealment and unclear blinding of assessment Study quality:-1 for unclear allocation concealment and unclear blinding of assessment Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1: wide CI

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden patiënten met een acuut CVA behandeld met tinzaparine 175 anti-Xa IE/kg, tinzaparine 100 anti-Xa IE/kg of aspirine 300 mg. De behandeling werd gestart binnen 48 uur na het begin van een acuut ischemisch CVA en duurde 10 dagen.

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte tussen tinzaparine 175 anti-Xa IE/kg, tinzaparine 100 anti-Xa IE/kg en aspirine 300 mg.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in symptomatische DVT tussen tinzaparine 100 anti-Xa IE/kg en aspirine 300 mg. De frequentie van symptomatische DVT was significant lager met tinzaparine 175 anti-Xa IE/kg dan met aspirine 300 mg. Het betrouwbaarheidsinterval was echter zeer breed.

GRADE: LOW quality of evidence

Tinzaparine in hoge dosering was statistisch significant beter bij de preventie van VTE dan aspirine 300 mg. Er was geen verschil tussen tinzaparine in lage dosering en aspirine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen tinzaparine 175 anti-Xa IE/kg, tinzaparine 100 anti-Xa IE/kg en aspirine 300 mg.

GRADE: LOW quality of evidence

De incidentie van symptomatische intracraniale bloeding was hoger met tinzaparine in hoge dosering dan met aspirine 300 mg. Het betrouwbaarheidsinterval was echter zeer breed.

Er was geen verschil tussen tinzaparine in lage dosering en aspirine.

GRADE: LOW quality of evidence

9.3 Duur van tromboprofylaxe bij medische patiënten

9.3.1 Langere duur versus korte duur tromboprofylaxe bij medische patiënten

Extended duration (4 week) enoxaparin 40mg/d versus placebo for thromboprophylaxis in medically ill patients, after an initial 10 days of open label enoxaparin			
Bibliography: Hull 2010-EXCLAIM(194)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	6085 (1 study) 6 mo	8.2% vs 7.7% HR: 1.08 (95% CI 0.89 to 1.31) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, run in with enoxaparin, change in eligibility criteria Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
VTE (composite of symptomatic or asymptomatic proximal DVT, symptomatic pulmonary embolism, or fatal pulmonary embolism) (PO)	6085 (1 study) 1 mo	2.5% vs 4.0% ARD: -1.53 (95%CI -2.54 to -0.52) SS in favour of extended-duration enoxaparin	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, run in with enoxaparin, change in eligibility criteria Consistency: NA Directness: -1 for composite endpoint incl asympt DVT Imprecision: OK
Symptomatic VTE	6085 (1 study) 1 mo	0.2% vs 1.0% ARD: -0.75 (95%CI -1.19 to -0.32) SS in favour of extended enoxaparin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, run in with enoxaparin, change in eligibility criteria Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	6085 (1 study) 1 mo	0.8% vs 0.3% ARD: 0.51% (95%CI 0.12 to 0.89) SS in favour of placebo	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, run in with enoxaparin, change in eligibility criteria Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden acuut zieke, in het ziekenhuis opgenomen medische patiënten met een recentelijk verminderde mobiliteit behandeld met enoxaparine 40 mg/d s.c. of een placebo gedurende 4 weken. Beide groepen kregen voor de randomisatie eerst een open behandeling met enoxaparine gedurende 10 ± 4 dagen. De inclusiecriteria betreffende de mate van mobiliteit werden tijdens de studie gewijzigd.

Na 6 maanden was er geen statistisch significant verschil in sterfte tussen de behandelingsgroepen.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was een statistisch significant verschil in veneuze trombo-embolie (met inbegrip van symptomatische en asymptomatische proximale DVT) in het voordeel van een langere behandeling met enoxaparine.

GRADE: LOW quality of evidence

Het aantal gevallen van symptomatische VTE was significant lager met een verlengde behandeling met enoxaparine dan met de placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Een langere behandeling met enoxaparine resulteerde in significant meer ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

9.4 Tromboprofylaxe bij reizen met langdurige immobilisatie

Er voldeden geen studies aan onze inclusiecriteria. (farmacologische behandeling versus placebo of versus graduele elastische compressiekousen).

Een Cochrane systematische review (Clarke 2006(195)) vergeleek graduele elastische compressiekousen met geen profylaxe tijdens vliegreizen. Compressiekousen verminderden het risico van asymptomatische DVT ((OR 0.10; 95%CI 0.04 to 0.25). Er werden geen overlijdens, gevallen van longembolie of symptomatische DVT gerapporteerd.

10 Samenvatting van de resultaten: Tromboprofylaxe bij patiënten met kanker

10.1 Farmacologische behandeling versus placebo als tromboprofylaxe bij patiënten met kanker

10.1.1 Heparine versus placebo bij patiënten met kanker (zonder andere indicatie voor anticoagulatie)

Heparin (UFH or LMWH) vs placebo in patients with cancer without a therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation			
Bibliography: meta-analysis Akl 2011(196) included these RCTs: Agnelli 2009(197), Altinbas 2004(198), Kakkar 2004(199), Perry 2010(200), Sideras 2006(201), Klerk 2005(202), Lebeau 1994(203), Weber 2008(172), Pelzer 2009(204)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1884 (7 studies) 12 m 6w-48mo	1-year mortality 50.2% vs 55.7% RR= 0.93 (95%CI 0.85 to 1.02) NS Mortality over study duration HR= 0.79 (95%CI 0.67 to 0.93) SS in favour of heparin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:-1 Conflicting results (moderate heterogeneity) Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic VTE	2767 (8 studies) 12m	2.8% vs 6.2% RR: 0.55 (95% CI 0.37 to 0.82) SS in favour of heparin	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	3346 (10 studies) 6w-48mo	1.8% vs 1.9% RR: 1.30 (95% CI 0.59 to 2.88) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1 Wide CI

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

Een Cochrane review heeft de werkzaamheid en de veiligheid van parenterale anticoagulantia (heparine en laagmoleculaire heparines) onderzocht bij kankerpatiënten zonder therapeutische of (andere) profylactische indicatie voor antistolling.

Het effect van een behandeling met heparine op de sterfte was niet statistisch significant na 12 maanden (risicoverhouding (RR) 0,93; 95% BI 0,85 - 1,02), maar was wel statistisch significant over de duur van de studies.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De behandeling met heparine verlaagde de incidentie van symptomatische veneuze trombo-embolie op statistisch significante wijze.

GRADE: HIGH quality of evidence

De behandeling met heparine had geen statistisch significant effect op ernstige bloedingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

10.1.2 LMWH versus placebo bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen

LMWH vs placebo in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy			
Bibliography: systematic review and meta-analysis Dinisio 2012(205) included these RCTs: Agnelli 2009(197), Altinbas 2004(198), Haas 2005(206), Kakkar 2004(199), Perry 2010(200), Sideras 2006(201)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
One year mortality	1842 (4 studies) 120d-12m	Dalteparin or nadroparin vs placebo RR: 1.04 (95%CI, 0.92 to 1.16) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic VTE	788 (4 studies) 18w-12m	Dalteparin vs placebo 4.8%vs 6.2% RR: 0.75 (95%CI, 0.42 to 1.32) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
	1150 (1 study) 120d	Nadroparin vs placebo 1.6% vs 3.2% RR: 0.50 (95%CI, 0.22 to 1.09) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
	2462 (6 studies) 120d-12m	Dalteparin/nadroparin/certoparin vs placebo 2.7% vs 5.0% RR: 0.62 (95%CI, 0.41 to 0.93) SS in favour of LMWH NNT : 60	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	698 (3 studies) 18w-12m	Dalteparin vs placebo 2.2% vs 1.6% RR: 1.38 (95%CI, 0.26 to 7.29) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1 wide CI
	1150 (1 study) 120d	Nadroparin vs placebo 0.6% vs 0.0% RR: 5.46 (95%CI 0.30 to 98.43) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 wide CI
	2394 (5 studies) 120d-12m	Dalteparin/nadroparin/certoparin vs placebo 1.6% vs 1.2% RR: 1.57 (95%CI, 0.69 to 3.60) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1 wide CI

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In een systematische Cochrane review werd de werkzaamheid en de veiligheid onderzocht van primaire tromboprophylaxe bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie kregen. -Heparines met

laag moleculair gewicht werden vergeleken met placebo. Er werden 6 RCT's gevonden. De studies duurden 120 dagen tot 1 jaar.

Er werd geen verschil gevonden in de mortaliteit na 1 jaar tussen laagmoleculairgewicht-heparines en placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Laagmoleculairgewicht-heparines verminderden de incidentie van symptomatische VTE significant. Dat komt overeen met een NNT van 60.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico op ernstige bloeding was niet significant hoger met laagmoleculairgewicht-heparines. De gegevens wezen op een (niet-significante) stijging van 60%, maar de studies hadden waarschijnlijk onvoldoende power genoeg om een statistisch significant verschil aan te tonen.

GRADE: LOW quality of evidence

10.1.3 Vitamine K antagonist versus placebo bij patiënten met kanker (zonder andere indicatie voor anticoagulatie)

Warfarin versus placebo in patients with cancer who have no (other) therapeutic or prophylactic indication of anticoagulation.			
Bibliography: systematic review and meta-analysis Akl 2011(207) included these RCTs: Chahinian 1989(208), Daly 1991(209), Levine 1994(210), Maurer 1997(211), Zacharski 1984(212)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality at 1 year	1604 (5 studies) median 1y	44.9% vs 46.0% RR: 0.94 (95% CI 0.87-1.03) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 no blinding in 4/5, unclear allocation concealment in 2, no ITT in 4/5 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Venous thromboembolism	315 (1 study) 1y	0.6% vs 4.3% RR: 0.15 (95% CI 0.02 to 1.20) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 estimate does not exclude important benefit
Major bleeding	1282 (4 studies) Median 1y	11.1% vs 22.2% RR: 4.24 (95% CI 1.85 to 9.68) SS in favour of placebo	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1, no blinding in 3/4 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

Deze Cochrane review onderzocht de werkzaamheid en de veiligheid van orale anticoagulantia bij kankerpatiënten zonder therapeutische of profylactische indicatie voor antistolling. De streef-INR was lager dan de gebruikelijke 2-3 die in de meeste studies wordt nagestreefd.

Er was geen statistisch significant verschil in sterfte na één jaar.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil tussen warfarine en placebo bij de preventie van veneuze trombo-embolie. Dat was echter gebaseerd op slechts één studie en de precisie van de schatting sluit niet uit dat patiënten toch een voordeel zouden kunnen ondervinden (de ondergrens van het RR omvat een gunstig effect).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico op ernstige bloedingen was significant hoger met warfarine dan met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

10.1.4 Vitamine K antagonist versus placebo bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen

VKA (INR 1.3-1.9) vs placebo in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy			
Bibliography:systematic review Dinisio 2012(205) included 1 RCT: Levine 1994(210)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Symptomatic VTE	311 (1 study) Until 1 week after chemo	0.7% vs 4.4% RR: 0.15 (95%CI, 0.02 to 1.20) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic PE	311 (1 study) Until 1 week after chemo	0.7% vs 0.6% RR: 1.05 (95%CI, 0.07 to 16.58) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 Wide CI
Symptomatic DVT	311 (1 study) Until 1 week after chemo	0% vs 3.8% RR: 0.08 (95%CI, 0.00 to 1.42) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major Bleeding	311 (1 study) Until 1 week after chemo	0.7% vs 1.3% RR: 0.52 (95%CI, 0.05 to 5.71) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 Incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 Wide CI

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In deze RCT werden patiënten met een gemetastaseerde stadium IV-borstkanker die gedurende vier weken of minder een eerste- of tweedelijns chemotherapie hadden gekregen, behandeld met warfarine (INR 1,3-1,9) of een overeenkomstige placebo.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mortaliteit.

Er was geen statistisch significant effect op symptomatische VTE.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant effect op symptomatische longembolie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er was geen statistisch significant effect op symptomatische DVT.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant effect op ernstige bloeding.

GRADE: LOW quality of evidence

10.2 Farmacologische behandeling versus farmacologische behandeling als tromboprotectie bij patiënten met kanker

10.2.1 LMWH versus vitamine K antagonist bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen

Enoxaparin 40mg vs warfarin (1.25mg/d) in patients with cancer receiving chemotherapy			
Bibliography: systematic review Dinisio 2012(205) included 1 RCT: Palumbo 2011(213)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
Symptomatic VTE	667 (1 study) During chemo	2.7% vs 8.2% RR: 0.33 (95%CI, 0.14 to 0.83) SS in favour of LMWH	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 Open label, incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic PE	667 (1 study) During chemo	0% vs 1.8% RR: 0.11 (95% CI: 0.01 to 2.06) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 Open label, incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic DVT	667 (1 study) During chemo	2.7% vs 6.4% RR: 0.43 (95% CI: 0.17 to 1.10) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 Open label, incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	667 (1 study) During chemo	0% vs 0% RR 0 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 Open label, incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK

* For information on how to interpret the outcome measures of the meta-analysis, see 1.6

In een systematische Cochrane review (Dinisio 2012) werd één RCT gevonden (Palumbo 2011) waarin laagmoleculairgewicht-heparine werd vergeleken met een vitamine K-antagonist bij kankerpatiënten die chemotherapie kregen. In deze studie werden patiënten met multipel myeloom die een behandeling kregen op basis van thalidomide, behandeld met enoxaparine 40 mg of een lage dosis warfarine (1,25mg/d).

Enoxaparine was significant superieur ten opzichte van een lage dosis warfarine voor de preventie van symptomatische VTE.

GRADE: LOW quality of evidence

Enoxaparine verschilde niet significant met een lage dosis warfarine voor de preventie van symptomatische longembolie of symptomatische DVT.

GRADE: LOW quality of evidence

Het risico op ernstige bloeding met enoxaparine verschilde niet significant met dat van een lage dosis warfarine.

GRADE: LOW quality of evidence

10.2.2 LMWH versus lage dosis aspirine bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen

Enoxaparin 40mg vs aspirin 100mg for thromboprophylaxis in patients with cancer receiving chemotherapy			
Bibliography: systematic review Dinisio 2012(205) included 1 RCT: Palumbo 2011(213);1 more recent RCT: Laroocca 2012(214)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Symptomatic VTE	667 (1 study) 8 cycles of chemo	<u>Dinisio 2012 Enoxaparin vs ASA</u> RR: 0.50 (95%CI, 0.19-1.31) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 Open label, incomplete outcome data. Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic DVT	342 (1 study) 6 mo	<u>Laroocca 2012: ASA vs enoxaparin</u> ASA: 1.14% Enoxaparin: 1.20% ARD: -0.07 (95% CI -2.35 to 2.21) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Open label Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic PE	342 (1 study) 6 mo	<u>Laroocca 2012: ASA vs enoxaparin</u> ASA: 1.70% Enoxaparin: 0% Absolute difference: 1.70 (95% CI -0.21 to 3.62) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Open label Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major Bleeding	342 (1 study) 6 mo	<u>Laroocca 2012: ASA vs enoxaparin</u> ASA: 0 Enoxaparin: 0 NT	Not applicable
Composite of symptomatic deep vein thrombosis, pulmonary embolism, arterial thrombosis, acute cardiovascular event (acute myocardial infarction or stroke), or sudden otherwise unexplained death (PO)	342 (1 study) 6 mo	<u>Laroocca 2012 ASA vs enoxaparin</u> ASA: 2.27% Enoxaparin: 1.20% Absolute difference: 1.07% (95% CI -1.69 to 3.83); NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Open label Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK

In 2 RCT's werd het laagmoleculairgewicht-heparine (LMWH) enoxaparine vergeleken met aspirine bij kankerpatiënten die chemotherapie kregen. In beide studies hadden de patiënten een diagnose gekregen van multipel myeloom en kregen ze een behandeling op basis van thalidomide.

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen LMWH en aspirine voor het eindpunt symptomatische VTE.

GRADE: LOW quality of evidence

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen LMWH en aspirine voor de eindpunten symptomatische longembolie en symptomatische DVT.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen LMWH en aspirine voor het samengestelde eindpunt van symptomatische diepe veneuze trombose, longembolie, arteriële trombose, acuut cardiovasculair event (acuut myocardinfarct of beroerte), of plotse dood zonder andere oorzaak.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In beide behandelingsgroepen deden zich geen ernstige bloedingen voor.

GRADE: Not applicable

10.2.3 Vitamine K antagonist versus lage dosis aspirine bij ambulante kankerpatiënten die chemotherapie krijgen

Warfarin 1.25mg/d vs aspirin 100mg/d in patients with cancer receiving chemotherapy			
Bibliography: systematic review Dinisio 2012(205) included 1 RCT: Palumbo 2011(213); Larocca 2012(214)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Symptomatic VTE	667 (1 study) 8cycles of chemo	8.2% vs 5.5% RR: 1.50 (95%CI: 0.74 to 3.04) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 Open label, incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic DVT	n=667 (1 study) 8 cycles of chemo	6.4% vs 3.6% RR: 1.75 (95% CI: 0.75 to 4.09) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 Open label, incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Symptomatic PE	n= 667 (1 study) 8 cycles of chemo	1.8% vs 1.8% RR: 1.00 (95% CI: 0.25 to 3.95) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 Open label, incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	n= 667 (1 study) 8 cycles of chemo	0 % vs 1.4% RR: 0.14 (95% CI: 0.01 to 2.75) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 Open label, incomplete outcome data Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK

In een systematische Cochrane review (Dinisio 2012) werd één RCT gevonden (Palumbo 2011) waarin vitamine K-antagonisten werden vergeleken met een lage dosis aspirine bij kankerpatiënten die chemotherapie kregen. In deze studie werden patiënten met een multipel myeloom die een behandeling kregen op basis van thalidomide, behandeld met een lage dosis warfarine (1,25 mg/d) of acetylsalicylzuur 100 mg/d.

Er was geen statistisch significant verschil tussen aspirine en warfarine voor de preventie van symptomatiche VTE, noch voor de preventie van symptomatiche DVT alleen of van longembolie.
GRADE: LOW quality of evidence

Er deden zich geen gevallen van majeure bloeding voor in de warfarine-groep, tegenover drie gevallen van majeure bloeding in de aspirine groep. Dit verschil was niet statistisch significant.
GRADE: LOW quality of evidence

11 Ongewenste effecten

11.1 Heparines

11.1.1 Niet-gefractioneerde heparines

- Bloeding
(Protamine, in een dosis van 1.000 IE intraveneus per 1.000 IE heparine -zo nodig te herhalen- neutraliseert het effect van heparine.)
Met alle antitrombotische middelen is er een risico van bloedingscomplicaties. Associëren van antitrombotische middelen onderling of met andere middelen die bloedingen kunnen veroorzaken zoals de NSAID's en de SSRI's, verhoogt nog dit risico.
- Trombocytopenie, ook in de weken na stoppen van de toediening.
- Hyperkaliëmie (door het anti-aldosteroneffect)
- Allergische reacties.
- Osteoporose bij langdurig gebruik.
- Heparines zijn veilig tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Indien mogelijk wordt de heparinebehandeling kort vóór de bevalling onderbroken.

Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie

11.1.2 Heparines met laag moleculair gewicht

- Bloeding
- Trombocytopenie, maar geringer risico dan met niet-gefractioneerde heparines.
- Hyperkaliëmie (door het anti-aldosteroneffect)
- Allergische reacties.
- Osteoporose bij langdurig gebruik.
- Heparines met laag moleculair gewicht worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Indien mogelijk wordt de behandeling kort vóór de bevalling gestopt.

Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie

11.1.3 Heparinoïden met laag moleculair gewicht

- Bloeding.
- Trombocytopenie (zelden).
- Verhoging van de leverenzymen.
- Huidrupties.
- Dosisreductie bij nierinsufficiëntie.

Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie

11.2 Vitamine K antagonisten

- Bloeding is het belangrijkste ongewenste effect van de vitamine K-antagonisten. Het verband tussen de intensiteit van de ontstollende behandeling en het bloedingsrisico is heel sterk. Uit gerandomiseerde studies blijkt dat de kosten-baten balans het beste is bij een INR tussen 2 en 3.
- Allergische reacties zijn erg zeldzaam. Onder de behandeling van vitamine K-antagonisten treedt wel een verminderde reactie op huidtesten op.
- Uricosurie werd gemeld bij dicoumarol.
- Uitzonderlijk kan huidnecrose ontstaan door gebruik van vitamine K-antagonisten, dit is het geval in 0.01 tot 0.1% van de patiënten. De morbiditeit van deze complicatie is echter groot: ondanks een adequate behandeling, moet de helft van deze patiënten een operatie ondergaan waarbij al dan niet huidtenten noodzakelijk zijn. Preventie van coumarine-geïnduceerde huidnecrose kan gebeuren door voorzichtig de dosis op te bouwen, in het bijzonder bij ouderen.
- Vitamine K-antagonisten hebben een vasodilaterend effect op coronairen, perifere venen en capillairen, met het fenomeen van paarse tenen als gevolg. De perifere vasodilatatie kan ook verantwoordelijk zijn voor het koudegevoel dat sommige patiënten ervaren.
- Er zijn slechts enkele gevallen van leverschade gerapporteerd. Gewoonlijk presenteert zich dit als een cholestatisch ziektebeeld, ongeveer tien dagen na aanvang van de behandeling met vitamine K-antagonisten.
- Antitrombotische behandeling tijdens de zwangerschap brengt een gekend hoog risico met zich mee, zowel voor de moeder als voor het kind. Zwangere vrouwen hebben een verhoogde kans op miskramen en perinatale bloedingen. Vitamine K-antagonisten zijn bovendien teratogeen. Ze worden ook gesecreteerd in de moedermelk, maar dit zou geen effect hebben op de baby. Toch wordt door sommige experts aangeraden om bij baby's van moeders die borstvoeding geven onder behandeling van vitamine K-antagonisten, regelmatig de prothrombine tijd te bepalen en ze eventueel wekelijks 1 mg vitamine K per os toe te dienen.

Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, Pages 983-1000

11.3 Trombine inhibitoren

11.3.1 Dabigatran

- Het meest voorkomende ongewenste effect van dabigatran is bloeding. Bloedingen kwamen in totaal bij ongeveer 14% van de patiënten voor. De frequentie van ernstige bloedingen (inclusief wondbloedingen) bedroeg minder dan 2%. Epistaxis en gastro-intestinale bloedingen kwamen vaak voor, bij 1 tot 10 van de 100 behandelde patiënten. Deze bloedingen kunnen leiden tot anemie en een afname van de hoeveelheid hemoglobine.
- Buikpijn, diarree en nausea worden eveneens vaak gemeld.
- Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) beveelt aan de nierfunctie te meten alvorens een behandeling op te starten met dabigatran, en die jaarlijks op te volgen bij langdurige behandeling als de nierfunctie licht tot matig verminderd is of als de patiënt ouder is dan 75 jaar. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30ml/min) is dabigatran gecontra-indiceerd.
- Dabigatran mag niet worden gebruikt bij patiënten die momenteel een bloeding hebben of die lijden aan een aandoening die een risico op een ernstige bloeding met zich meebrengt. Het middel mag niet worden gelijktijdig worden gebruikt met andere antistollingsmiddelen (behalve bij overschakeling).
- Dabigatran mag evenmin worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverproblemen of patiënten die via de mond of als injectie de antischimmelmiddelen ketoconazol en itraconazol, de immunosuppressiva ciclosporine en tacrolimus of dronedaron gebruiken.
- In een meta-analyse van Uchino en Hernandez (Arch Int Med 2012; doi:10.1001)(215) wordt het gebruik van dabigatran in verband gebracht met een verhoogd risico op myocardinfarct en acuut coronair syndroom in vergelijking met andere antitrombotica. Deze resultaten worden bevestigd in een recentere meta-analyse van Mak (Mak 2012)(216).
- Gebruik van dabigatran bij kinderen jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.
- Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van dabigatran bij zwangere vrouwen en er zijn geen klinische gegevens over het effect van dabigatran op zuigelingen die borstvoeding krijgen.
- Er bestaat geen antidotum, wat een nadeel is bij een ernstige bloeding. Bovendien is er tot op heden geen laboratoriumtest beschikbaar om het antistollende effect van dabigatran na te gaan.

- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie*
- *Minerva: Online themadossier. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Update 03.02.2013. www.minerva-ebm.be*
- *European Medicines Agency. Accessed April 18, 2013*
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf
- *US Food and Drug Administration. Accessed February 6, 2012.*
www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm#hcp

- *Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Int Med 2012; published online January 9, 2012. doi:10.1001/archinternmed.2011.1666*

11.4 Factor Xa inhibitoren

11.4.1 Fondaparinux

- Evenals bij andere anticoagulantia is bloeding de meest voorkomende bijwerking.
 - Andere bijwerkingen zijn trombocytopenie (zelden) en anemie.
 - Verhoging van de leverenzymen (vooral met apixaban en rivaroxaban, minder met fondaparinux).
 - Er is niets bekend over een eventuele nadelige invloed tijdens de zwangerschap; uiterste voorzichtigheid is geboden.
 - Fondaparinux mag niet worden voorgeschreven aan patiënten die mogelijk al een bloeding hebben, die een acute bacteriële endocarditis hebben of die aan een ernstige nierziekte lijden.
 - Er bestaat geen antidotum, wat een nadeel is in geval van ernstige bloeding. Bij ernstige bloeding kunnen vers plasma of concentraten van stollingsfactoren noodzakelijk zijn.
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie*
 - *European Medicines Agency. Accessed April 18, 2013*
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000403/WC500027736.pdf

11.4.2 Apixaban

- Zoals alle anticoagulantia is het risico op bloedingen ook met apixaban verhoogd en mag men dit geneesmiddel enkel toedienen wanneer hemostase bereikt is. Bloedingen, anemie en ecchymosen maken 1-10% uit van alle gekende ongewenste effecten. Gastro-intestinale bloedingen komen minder frequent voor (1-0.1%)
- Voorzichtigheid is geboden bij het gecombineerd gebruik van apixaban met aspirine wegens het mogelijk verhoogde bloedingsrisico.
- Apixaban wordt afgeraden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waarbij de creatinineklaring <15ml/min bedraagt of bij dialysepatiënten.
- Apixaban is een substraat van CYP3A4 en van P-glycoproteïne, met mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen.
- Er bestaat slechts een beperkte klinische ervaring met apixaban bij ouderen, doch dit geneesmiddel mag volgens de producent toegediend worden aan patiënten ouder dan 65 jaar. Er bestaat evenmin een beperking voor het gebruik bij afwijkend lichaamsgewicht (<50kg of >120kg).
- Apixaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met leveraandoeningen die gepaard gaan met stollingsstoornissen en een klinisch relevant bloedingsrisico. Er hoeft geen dosisaanpassing doorgevoerd te worden bij patiënten met mild tot matig ernstige leverfunctiestoornissen.

- Over pediatrisch gebruik van apixaban zijn geen gegevens beschikbaar, daarom wordt afgeraden om apixaban aan kinderen <18 jaar toe te dienen.
- Apixaban wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap of borstvoeding aangezien het effect onbekend is in deze omstandigheden.
- *European Medicines Agency. Accessed April 18, 2013.*
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002148/WC500107773.pdf
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Accessed April 22, 2013*

11.4.3 Rivaroxaban

- Het meest voorkomende ongewenste effect van rivaroxaban is bloeding, eventueel postoperatoir, met soms anemie en trombocytopenie tot gevolg. Deze bloedingen uiten zich onder de vorm van epistaxis, gastro-intestinale en urologische bloedingen en hematomen.
- De levertesten van patiënten onder behandeling van rivaroxaban moeten regelmatig opgevolgd worden. Er kan immers een stijging optreden van cGT en transaminasen, alsook van LDH en alkalisch fosfatase. Soms verhoogt het bilirubinegehalte in het bloed; er wordt zelden een vermeerdering van het geconjugeerd bilirubine gerapporteerd.
- Nausea, koorts en perifeer oedeem komen voor bij 1-10% van de patiënten die rivaroxaban innemen.
- Minder vaak voorkomende ongewenste effecten bij het gebruik van rivaroxaban zijn duizeligheid, hoofdpijn, tachycardie, hypotensie, constipatie, diarree, buikpijn, dyspepsie, braken, droge mond, algehele vermindering van kracht en energie, pijn in de ledematen, verhoging amylase/lipase en meer secretie van wondvocht.
- In uitzonderlijke gevallen kan door rivaroxaban syncope optreden. Dermatitis of urticaria komen eveneens zelden voor.
- Rivaroxaban mag niet toegediend worden aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- Andere contra-indicaties volgens het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) zijn actieve bloedingen of leveraandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd risico op bloedingen. Rivaroxaban wordt best vermeden in geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30ml/min); indien creatinineklaring <50ml/min, wordt een aangepaste dosis aangeraden.
- Rivaroxaban is een substraat van CYP3A4 en van P-glycoproteïne, met mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen.
- Er bestaat geen antidotum, wat een nadeel is in geval van ernstige bloeding.
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie.*
- *European Medicines Agency. Accessed April 18, 2013*
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf

12 Appendix 1. Kritische reflecties: historische achtergrond.

(Door Alain Vanmeerhaeghe namens het leescomité)

12.1 Behandeling van veneuze trombo-embolie - Placebogecontroleerde studies

In 1960 hebben Barrit en Jordan (217) in The Lancet de tot nog toe enige gerandomiseerde studie gepubliceerd waarin niet-gefractioneerde heparine gevolgd door een vitamine K-antagonist werd vergeleken met geen behandeling. Die studie, die de aanzet heeft gegeven tot een antistollingstherapie, werd niet opgenomen in de systematische review van de Cochrane collaboration(218).

Eén van de problemen is inderdaad dat de diagnose van longembolie klinisch werd gesteld (scintigrafie bestond nog niet) en we weten dat de klinische diagnose ontoereikend is. In sommige publicaties vertoonde 75% van de patiënten bij wie een klinische diagnose van longembolie was gesteld, geen longembolie. Daarom werden klinische scores (Wells-Genève..) opgesteld om de a priori waarschijnlijkheid van longembolie te ramen voor er verder diagnostisch onderzoek wordt uitgevoerd.

De onderstaande tabel vat de bevindingen samen van de autopsie die werd uitgevoerd bij de patiënten die in deze studie overleden zijn.

Case No.	Age, yr/sex	Underlying Diagnosis	Anatomic Site of Pulmonary Emboli	Source of Thromboemboli	Coincidental Infection Noted
1	54/female	Extensive breast carcinoma	Left main branch	Right femoral DVT	Mixed organism empyema, bronchopneumonia and abscess
2	56/male	Post operation for intestinal obstruction (adhesions)	Main trunk	Left femoral DVT, hepatic vein thrombosis	Biliary tree sepsis
3	78/female	Post fractured ankle	Main trunk	Bilateral popliteal DVT	Bronchopneumonia, fungal lung abscess
4	57/male	Myocardial infarction	Left lobar	Bilateral femoral DVT, right ventricular mural thrombus	<i>Staphylococcus aureus</i> lung abscess
5	41/male	Nephrotic syndrome secondary to primary amyloidosis	Both main branches	Left calf DVT, renal vein thrombosis	None

We onthouden daarbij het volgende:

- 1- De patiënten vertoonden een uiterst zware comorbiditeit en mogelijk is die in sommige gevallen de doodsoorzaak geweest, behalve bij patiënt nr. 5.
- 2- Er werden trombi teruggevonden in de longslagaders en in perifere aders.
- 3- De tabel strookt met de observatie dat ongeveer 95% van de patiënten die sterven na een longembolie, ernstige (acute of chronische) aandoeningen vertoont.

Egermayer 1981(219) haalt nog andere problemen aan in deze klinische studie die einde van de jaren vijftig werd uitgevoerd.

- 1- De patiënten werden door andere artsen dan de vorsers verwezen voor inclusie in de studie. Dus mogelijk geen aselechte steekproef.
- 2- Niet dubbelblind
- 3- De vorsers hebben geen informatie gegeven over de vergelijkbaarheid van de twee behandelingsgroepen
- 4- Geen gegevens over niet-fatale accidenten die eventueel zijn opgetreden.

Hoewel de studie van Barritt door Cochrane en anderen wordt verworpen (wegens mogelijke bias), heb ik een Fisher-exacttest uitgevoerd om de grootte van het effect bij die zwaar zieke patiënten te ramen.

Data analyzed

	Dead	Alive	Total
Hep+	0 (0%)	16 (46%)	16 (46%)
Hep-	5 (14%)	14 (40%)	19 (54%)

Total	5	30	35

P= 0,0493. Met een berekende NNT van 4 (95% BI 2-47)

Andere klinische studies hebben de volgende resultaten opgeleverd (ik vat ze hieronder samen):

Published, randomized trials of DVT patients, including un-anticoagulated controls, include:

- *An abstract-only report by Kakkar and colleagues(220) compared heparin, Malayan pit viper venom (Arvin), streptokinase, and placebo, resulting in 2 of 7 deaths in the heparin group and 0 of 6 in the placebo group.*
- *Ott and colleagues(221) published a placebo-controlled trial in which 2 of 11 patients died receiving heparin and warfarin, and 1 of the 12 placebo-treated patients died.*
- *Nielsen and colleagues(222, 223) randomized 90 ambulatory patients with DVT into standard heparin and phenprocoumon vs phenylbutazone (ie, no anticoagulants). Two of 48 patients in the anticoagulated group died (one of PE), whereas 0 of 42 in the un-anticoagulated group died. About 50% of both groups had PE by lung ventilation-perfusion scanning, mostly asymptomatic.*

12.2 Non-inferioriteitsstudies

De studie die meestal wordt aangehaald om de non-inferioriteitsmarge te berekenen, is de studie die in 1992 door Brandjes et al. werd gepubliceerd in the *NEJM*(224). In die studie werd acenocoumarol alleen vergeleken met heparine + acenocoumarol.

Deze studie werd door de leden van de Cochrane collaboration verworpen (218) omdat er geen controlegroep was (placebo of NSAID).

Nagenoeg alle auteurs die studies met LMWH hebben gepubliceerd, hebben de studie van Brandjes et al (224) gebruikt als basis om hun marge van non-inferioriteit te bepalen (dit is een kritiek punt).

Vooreerst hebben ze de acenocoumarolgroep (Sintrom) gelijkgesteld met een placebogroep. Waarschijnlijk gezien de latentietijd in de werkzaamheid van vitamine K-antagonisten.

Laten we even de studie van Brandjes et al (224) onder de loep nemen, de studie die de basis is geweest van de studies die hebben geleid tot de registratie van LMWH.

Deze studie werd voortijdig stopgezet en er werden dus maar 120 patiënten gerekruteerd (60 in elke groep). Op het ogenblik dat de studie door het veiligheidscomité werd stopgezet, hadden er zich 12 accidenten (20%) voorgedaan in de acenocoumarolgroep (*symptomatic extension of venous thrombosis, symptomatic pulmonary embolism or symptomatic recurrence of venous thrombosis*). In de groep heparine + Sintrom waren dat er 4 (6,7%).

Nochtans was het verschil, zoals de auteurs schrijven, niet statistisch significant ($p = 0,058$). De ARR bedroeg 13,3% of 0,13. Ik berekende hierbij het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) : (0,009-0,26). Het BI dekt dus een zone van minder dan 1% tot 26%.

Zoals Pérard et al. (225) hebben gesignaleerd, hebben de auteurs de non-inferioriteitsmarge gebaseerd op de centrale waarde van het betrouwbaarheidsinterval, zoals bijvoorbeeld in de Columbusstudie (226)

De auteurs schrijven: *On the basis of the previously observed absolute risk reduction of 12 percentage points (13.3%??) associated with the use of unfractionated heparin as compared with placebo (dus acenocoumarol = placebo) (ref. 14 in hun artikel= Brandjes), we took an increase of 3 percentage points as the threshold value indicating clinical equivalence.*

Ze gaan dus uit van de hypothese dat de echte onbekende waarde van de grootte van het effect (ARR) van heparine + acenocoumarol vs. acenocoumarol alleen 12% bedraagt.

Laten we er even van uitgaan, ons basierend op het 95% BI, waarbij de waarden alle hetzelfde gewicht hebben bij het ramen van de echte grootte van het effect door middel van inferentiële statistiek, dat de grootte van het effect gelijk is aan de ondergrens, dus ongeveer 1%. Als je dan 3% aftrekt, loop je het risico minder efficiënt te zijn dan acenocoumarol alleen beschouwd als placebo.

Dat leggen Pérard et al (225) uit. De FDA had haar aanbevelingen betreffende non-inferioriteitsstudies ten behoeve van de industrie toen nog niet gepubliceerd. Die aanbevelingen proberen de inherente zwaktes te verminderen van conclusies die kunnen worden getrokken uit non-inferioriteitsstudies.

Laten we nu even verder kijken naar de behandeling van veneuze trombo-embolie.

Wat de nieuwe orale anticoagulantia betreft, zijn er de inherente zwaktes van sommige studies (toediening van LMWH voor randomisatie, open studies, patiënten zorgvuldig geselecteerd om bijwerkingen te voorkomen ...). Bovendien worden de nieuwe orale anticoagulantia in non-inferioriteitsstudies vergeleken met LMWH met een soms grote non-inferioriteitsmarge.

Head et al. (227) hebben de non-inferioriteitsstudies op cardiovasculair vlak in een tabel samengevat. Alleen het rechterdeel gaat over orale anticoagulantia.

Voor veneuze trombo-embolie is dit vergelijkbaar.

Table 2 Examples of recent non-inferiority trials

Trial, year	Device vs. surgery trials				Pharmacologic trials				
	SYNTAX, 2009	PRECOMBAT, 2011	PARTNER 1A, 2011	EVEREST II, 2011	PROTECT AF, 2009	RE-LY, 2009	RE-LY, 2009	ROCKET AF, 2011	ARISTOTLE, 2011
New Rx	TAXUS DES	DES	TAVR	Mitraclip	Watchman LAA closure	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 110 mg	Rivaroxaban	Apixaban
Standard Rx	CABG	CABG	SAVR	MV surgery	Warfarin	Warfarin		Warfarin	Warfarin
Primary endpoint	MACCE	MACCE	All-cause mortality	Freedom from death, MV surgery or MR >2+	Stroke, cardiovascular death, and systemic embolism	Stroke or systemic embolism		Stroke or systemic embolism	Stroke or systemic embolism
Standard Rx event rate (expected)	13.2%	13%	32%	90%	6.15% per 100 patient-years	Not specified		2.3% per 100 patient-years	Not specified
Standard Rx event rate (observed)	12.4%	6.7%	26.8%	88%	4.9% per 100 patient-years	1.7% per 100 patient-years		2.2% per 100 patient-years	1.6% per 100 patient-years
Trial power	96%	80%	85%	80%	80%	84%		95%	90%
Alpha	One-sided, 0.05	One-sided, 0.05	One-sided, 0.05	One-sided, 0.05	One-sided, 0.025	One-sided, 0.025		One-sided, 0.025	One-sided, 0.025
Sample size	1800	600	699	279	707	15000		14000	18000
Follow-up duration	1 year	1 year	1 year	1 year	Mean of 1.5 years	Median 2.0 years		Median 1.9 years	Median of 1.8 years
Standard Rx effect	Not quantified	Not quantified	Not quantified	90% (84–96%)	0.36 (0.25–0.53) for stroke and embolism. Not quantified for the endpoint with death included	0.36 (0.25–0.53)		0.36 (0.25–0.53)	0.36 (0.25–0.53)
Non-inferiority margin	ARD = 6.6%	ARD = 7%	ARD = 7.5%	ARD = 31% (PP)	Rate ratio = 2.0	Relative risk = 1.46		Relative risk = 1.46	Relative risk = 1.44
	RR = 1.51	RR = 1.54	RR = 1.23						
% preservation of standard Rx effect	65% of point estimate	...	50% of lower bound of 95% CI of placebo vs. standard		50% of lower bound of 95% CI of placebo vs. standard	50% of lower bound of 95% CI of placebo vs. standard
New Rx vs. standard Rx	ARD = 5.5% (2.8–8.3%)	ARD = 2.0% (–1.6–5.6%)	ARD = –2.6% (–9.3–4.1%)	ARD = 15.4% (4.8–26.1%)	Rate ratio = 0.62 (0.35–1.25)	Relative risk = 0.65 (0.52–0.81)	Relative risk = 0.90 (0.74–1.10)	Hazard ratio = 0.79 (0.66–0.96)	Hazard ratio = 0.79 (0.66–0.95)
	RR = 1.44 (1.15–1.81)	RR = 1.30 (0.81–2.08)	HR = 0.93 (0.71–1.22)	RR = 2.3 (1.2–4.4)					
Non-inferiority met	No	Yes (ARD margin) No (RR margin)	Yes (ARD margin) Yes (RR margin)	Yes (ARD margin)	Yes (RR margin)	Yes (RR margin)	Yes (RR margin)	Yes (RR margin)	Yes (RR margin)
Ancillary advantage	Less invasive, lower stroke	Less invasive, lower stroke	Less invasive	Less invasive, lower bleeding	No lifelong anticoagulation	Lower bleeding, no monitoring		Lower bleeding, no monitoring	Lower bleeding, no monitoring

DES, drug-eluting stent; CABG, coronary artery bypass grafting; TAVR, transcatheter aortic valve replacement; MV, mitral valve; LAA, left atrial appendage; MACCE, major adverse cardiac or cerebrovascular events; ARD, absolute risk difference; RR, relative risk; PP, per-protocol; ITT, intention-to-treat; MR, mitral regurgitation; Rx, treatment.

^aEstimations based on the rates provided in the papers.

Het kan uiteraard ongehoord lijken in te gaan tegen de kracht van veel gerandomiseerde studies. Ik beweer helemaal niet dat de behandelingen niet werken. Ik wil alleen zeggen dat we wegens die constructie, die begint met Baritt en Jordan (217), geen precies idee hebben over de grootte van het effect van de behandelingen. Wij als klinici kunnen niet met zekerheid zeggen hoeveel patiënten we moeten behandelen om een ongewenst effect bij één van die patiënten te voorkomen.

12.3 De moderne diagnose van longembolie

Laten we even teruggaan naar de basisstudie van Baritt en Jordan (217). De diagnose werd op klinische gronden gesteld. De patiënten hadden een lage bloeddruk en vertoonden een acute rechterhartdecompensatie en hemoptoë met bovendien, volgens de autopsie van de 5 patiënten die overleden zijn op een totaal van 35 patiënten, zeer ernstige andere, al dan niet vooraf bestaande aandoeningen.

Over welke patiënten gaat het nu?

De meest volledige observationele studie werd in 2008 gepubliceerd door Kline et al (228). Bij de 8.138 patiënten die op de spoedafdeling van de deelnemende ziekenhuizen waren opgenomen wegens vermoeden van longembolie, hebben ze met het hele moderne diagnostische arsenaal 500 gevallen van longembolie gediagnosticeerd. De sterfte aan longembolie was 2,6% (13 op de 500 gevallen van bewezen longembolie). Als we ons baseren op het klinische vermoeden zoals in de studie van Baritt en Jordan(217) , bedroeg de sterfte 0,2% (13/8.138). De sterfte is dus 100 keer lager dan in de studie van Baritt en Jordan (217) en dat is waarschijnlijk niet toe te schrijven aan de behandeling.

De prognose is ook veranderd als gevolg van een andere factor: de huidige patiënt.

Met moderne diagnostische technieken zoals een angio-CT-scan verbreden we de diagnose van longembolie en dat deel van het ziektespectrum heeft waarschijnlijk niets meer te maken met de fatale longembolie die optreedt bij patiënten met een ernstige, terminale aandoening. Elke arts is tijdens zijn opleiding onder de indruk geweest van de trombo-embolische complicaties die werden vastgesteld bij autopsie van patiënten die waren overleden in het kader van ernstige aandoeningen. Dat beeld zit in ons geheugen gegrift en daarom denken we dat een longembolie altijd ernstig is. Is dat terecht of niet?

In de PIOPED-studie(229) die werd gepubliceerd in 1990, kwam 30% van de 931 met een ventilatie-perfusiescintigrafie van de spoedafdeling of een ziekenhuisafdeling. 20 patiënten met een angiografisch bewezen longembolie werden niet behandeld. Drie maanden na de diagnose werden die patiënten teruggezien om het natuurlijke verloop te evalueren.

Gezien het kleine aantal patiënten kan uiteraard geen formele conclusie worden getrokken, maar tijdens die follow-upperiode is 1 patiënt (5%) overleden en heeft 1 patiënt een nieuwe niet-fatale longembolie ontwikkeld. Tijdens de follow-up van 4-12 maanden werden geen andere problemen gerapporteerd. Alle niet-behandelde patiënten hadden < 3 'mismatched segments'. De angiografie toonde segmentale of subsegmentale trombi bij 16 patiënten (84%) tegen 36% bij de behandelde patiënten.

Dat geeft toch een empirische aanwijzing (die uiteraard gezien het kleine aantal gevallen beperkt is): *“Mild untreated PE carries a lower immediate mortality and lower mortality from recurrent PE than overt PE described in prior decades”*, zoals de auteurs concluderen.

Bijzonder markant is de studie van Nielsen et al(222) die werd uitgevoerd bij 90 vrij gezonde patiënten bij wie in eerstelijnsziekenhuizen een diagnose van diepe veneuze trombose werd gesteld met een flebografie en een diagnose van asymptomatische longembolie met een ventilatie-perfusiescintigrafie. 50% van de patiënten vertoonde een asymptomatische longembolie. 48 hebben een klassieke behandeling gekregen en 42 hebben geen anticoagulantia gekregen. De twee groepen waren vergelijkbaar qua leeftijd (57 jaar), geslacht, risicofactoren voor trombose (72% versus 63% in de groep zonder antistollingstherapie). Er was geen verschil in sterfte of de mate van progressie of regressie van de trombus tussen de twee groepen. **De studie werd uitgevoerd bij patiënten die op het ogenblik van de diagnose ambulante en hemodynamisch stabiel waren en weinig comorbiditeit vertoonden en toch vertoonde de helft van de patiënten een asymptomatische longembolie.**

Autopsiestudies (230), cohortonderzoeken (231) en redactionele artikels (232) wijzen erop dat de gunstige effecten van de behandeling bij hemodynamisch stabiele patiënten zonder belangrijke comorbiditeit niet duidelijk zijn en waarschijnlijk zelfs laag of onbestaande zijn.

We staan we door de betere kwaliteit van het diagnostische beleid voor een verbreding van het fenotype van longembolie. We diagnosticeren gevallen van longembolie met een zwakkere pathologische waarde en we hebben ons therapeutische beleid niet aangepast. Als we patiënten behandelen die anders spontaan van hun longembolie zouden kunnen genezen, lopen ze een risico op bloedingen zonder dat daar enig gunstig effect tegenover staat.

Het opsporen van asymptomatische of weinig symptomatische longembolieën bij overigens gezonde mensen is misschien gevaarlijker dan nuttig. De specificiteit van een angio-CT-scan bedraagt immers geen 100%, maar 90-94% (233). Een angio-CT-scan kan dus fout-positieve uitkomsten geven en ook die zullen dan worden behandeld.

Daar komt nog het risico op kanker bij als gevolg van de stralingsdosis bij een angio-CT-scan.

Alleen een gerandomiseerde studie kan daar een antwoord op geven, maar ik denk dat er nooit een dergelijke studie zal worden uitgevoerd (ethiek).

Nota :

Voor meer informatie over de berekening van non-inferioriteitsmarges en de toepassing ervan in studies over de behandeling van VTE, zie de volgende referentie: (234)

Prins MH, Lensing AW. Derivation of the non-inferiority margin for the evaluation of direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *Thrombosis journal*. 2013;11(1):13.

Voor meer informatie over non-inferioriteitsmarges in studies over de preventie van VTE, zie de volgende referentie:(3)

Wangge G, Roes KC, de Boer A, Hoes AW, Knol MJ. The challenges of determining noninferiority margins: a case study of noninferiority randomized controlled trials of novel oral anticoagulants. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(3):222-7.

13 Referenties

1. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva*. 2009;8(6):88.
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. *Minerva*. 2013;12(5):64.
3. Wangge G, Roes KC, de Boer A, Hoes AW, Knol MJ. The challenges of determining noninferiority margins: a case study of noninferiority randomized controlled trials of novel oral anticoagulants. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(3):222-7.
4. Einstein Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2499-510.
5. Einstein-Pe Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2012;366(14):1287-97.
6. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):799-808.
7. Schwarz T, Buschmann L. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis. A prospective study. *Journal of vascular surgery*. 2010;52:1246-50.
8. National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. 2012; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13767/59711/59711.pdf>
9. Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;89(6):953-8.
10. Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D, et al. Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): a prospective randomized trial. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2005;29(6):638-50.
11. Gonzalez-Fajardo JA, Martin-Pedrosa M, Castrodeza J, Tamames S, Vaquero-Puerta C. Effect of the anticoagulant therapy in the incidence of post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism: Comparative study of enoxaparin versus coumarin. *Journal of vascular surgery*. 2008;48(4):953-9.
12. Hamann H. Prevention of recurrence after deep vein thrombosis - Oral anticoagulation or subcutaneous low molecular weight heparin? . *Vasomed*. 1998;10(3):133-6.
13. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World journal of surgery*. 1996;20(5):521-6; discussion 6-7.
14. Gonzalez-Fajardo JA, Arriba E, Castrodeza J, Perez JL, Fernandez L, Agundez I, et al. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery*. 1999;30(2):283-92.
15. Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, Filipecki S, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;81(1):26-31.

16. Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblaz M, Martinez A, Lozano G, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery*. 2001;33(1):77-90.
17. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1994;72(2):191-7.
18. Veiga F, Escriba A, Maluenda MP, Lopez Rubio M, Margalet I, Lezana A, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(4):559-64.
19. Cesarone M. Three-month, outpatient, oral anticoagulant treatment in comparison with low-molecular-weight heparin in cancer patients. *Circulation*. 2003;108(17 suppl):2875.
20. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006;12(4):389-96.
21. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *The American journal of medicine*. 2006;119(12):1062-72.
22. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(2):146-53.
23. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(15):1729-35.
24. Perez-de-Llano LA, Leiro-Fernandez V, Golpe R, Nunez-Delgado JM, Palacios-Bartolome A, Mendez-Marote L, et al. Comparison of tinzaparin and acenocoumarol for the secondary prevention of venous thromboembolism: a multicentre, randomized study. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2010;21(8):744-9.
25. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Marti X, Colome E, Bonell A, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2009;37(3):349-56.
26. 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.
27. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, et al. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). *Blood*. 2011;118(21):95-6.
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2009;361(24):2342-52.
29. Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011(6):CD006650. DOI: 10.1002/14651858.CD006650.pub3.
30. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(8):709-18.

31. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *Bmj*. 2007;334(7595):674.
32. Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study. *Acta medica Scandinavica*. 1985;217(5):547-52.
33. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Annals of internal medicine*. 2003;139(1):19-25.
34. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *The New England journal of medicine*. 2001;345(3):165-9.
35. Eischer L, Gartner V, Schulman S, Kyrle PA, Eichinger S, investigators A-F. 6 versus 30 months anticoagulation for recurrent venous thrombosis in patients with high factor VIII. *Annals of hematology*. 2009;88(5):485-90.
36. Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? *Saudi medical journal*. 2004;25(7):848-51.
37. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 1999;340(12):901-7.
38. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *The New England journal of medicine*. 1997;336(6):393-8.
39. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(8):699-708.
40. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2012;366(21):1959-67.
41. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2012;367(21):1979-87.
42. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):Cd003076. DOI: 10.1002/14651858.CD003076.pub2.
43. Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(12):1769-73.
44. Chong BH, Brighton TA, Baker RI, Thurlow P, Lee CH, Group ADS. Once-daily enoxaparin in the outpatient setting versus unfractionated heparin in hospital for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2005;19(3):173-81.
45. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):682-7.
46. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):677-81.
47. Ramacciotti E, Araujo GR, Lastoria S, Maffei FH, Karaoglan de Moura L, Michaelis W, et al. An open-label, comparative study of the efficacy and safety of once-daily dose of enoxaparin versus unfractionated heparin in the treatment of proximal lower limb deep-vein thrombosis. *Thrombosis research*. 2004;114(3):149-53.

48. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2010;126(1):e1-5.
49. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9785):41-8.
50. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997;349(9054):759-62.
51. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2004;141(4):249-56.
52. 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. *Journal of vascular surgery*. 2008;47(5):1015-21.
53. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood*. 2012;119(6):1561-5.
54. National Clinical Guideline Centre Acute and Chronic Conditions Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. *Methods, evidence and guidance*. 2010;<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12695/47920/47920.pdf>
55. Bergqvist D, Efsing HO, Hallbook T, Hedlund T. Thromboembolism after elective and post-traumatic hip surgery--a controlled prophylactic trial with dextran 70 and low-dose heparin. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1979;145(4):213-8.
56. Dechavanne M, Saudin F, Viala JJ, Kher A, Bertrix L, de Mourgues G. [Prevention of venous thrombosis. Success of high doses of heparin during total hip replacement for osteoarthritis]. *La Nouvelle presse medicale*. 1974;3(20):1317-9.
57. Dechavanne M, Ville D, Viala JJ, Kher A, Faivre J, Pousset MB, et al. Controlled trial of platelet anti-aggregating agents and subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep vein thrombosis in high risk patients. *Haemostasis*. 1975;4(2):94-100.
58. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, Trebilcock R, O'Brien SE, Carroll JJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 1973;288(11):545-51.
59. Hampson WG, Harris FC, Lucas HK, Roberts PH, McCall IW, Jackson PC, et al. Failure of low-dose heparin to prevent deep-vein thrombosis after hip-replacement arthroplasty. *Lancet*. 1974;2(7884):795-7.
60. Lowe LW. Venous thrombosis and embolism. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1981;63-B(2):155-67.
61. Venous thrombosis clinical study group. Small doses of subcutaneous sodium heparin in the prevention of deep vein thrombosis after elective hip operations. *The British journal of surgery*. 1975;62(5):348-50.
62. Welin-Berger T, Bygdeman S, Mebius C. Deep vein thrombosis following hip surgery. Relation to activated factor X inhibitor activity: effect of heparin and dextran. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1982;53(6):937-45.
63. Mannucci PM, Citterio LE, Panajotopoulos N. Low-dose heparin and deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Thrombosis and haemostasis*. 1976;36(1):157-64.
64. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *The New England journal of medicine*. 1988;318(18):1162-73.

65. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *The New England journal of medicine*. 1986;315(15):925-9.
66. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, Moller-Larsen F, Knudsen VE, Boris P, et al. Heparin/dihydroergotamine for venous thrombosis prophylaxis: comparison of low-dose heparin and low molecular weight heparin in hip surgery. *The British journal of surgery*. 1988;75(7):686-9.
67. Torholm C, Broeng L, Jorgensen PS, Bjerregaard P, Josephsen L, Jorgensen PK, et al. Thromboprophylaxis by low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. A placebo controlled study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1991;73(3):434-8.
68. Yoo MC, Kang CS, Kim YH, Kim SK. A prospective randomized study on the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of thromboembolism in Korean patients undergoing elective total hip replacement. *International orthopaedics*. 1997;21(6):399-402.
69. Zufferey P, Laporte S, Quenet S, Molliex S, Auboyer C, Decousus H, et al. Optimal low-molecular-weight heparin regimen in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of randomised trials. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(4):654-61.
70. Lahnborg G. Effect of low-dose heparin and dihydroergotamine on frequency of postoperative deep-vein thrombosis in patients undergoing post-traumatic hip surgery. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1980;146(5):319-22.
71. Svend-Hansen H, Bremerskov V, Gotrik J, Ostri P. Low-dose heparin in proximal femoral fractures. Failure to prevent deep-vein thrombosis. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1981;52(1):77-80.
72. Xabregas A, Gray L, Ham JM. Heparin prophylaxis of deep vein thrombosis in patients with a fractured neck of the femur. *The Medical journal of Australia*. 1978;1(11):620-2.
73. Galasko CS, Edwards DH, Fearn CB, Barber HM. The value of low dosage heparin for the prophylaxis of thromboembolism in patients with transcervical and intertrochanteric femoral fractures. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1976;47(3):276-82.
74. Jorgensen PS, Knudsen JB, Broeng L, Josephsen L, Bjerregaard P, Hagen K, et al. The thromboprophylactic effect of a low-molecular-weight heparin (Fragmin) in hip fracture surgery. A placebo-controlled study. *Clinical orthopaedics and related research*. 1992(278):95-100.
75. Sourmelis S, Patoulis G, Tzortzis G. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin in fractures of the hip. *Journal of bone and joint surgery British Volume*. 1995;77(suppl 2):173.
76. Borgstrom S, Greitz T, Van der Linden W. Anticoagulation prophylaxis of venous thrombosis in patients with fractured neck of the femur. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1965;129:500-8.
77. Eskeland G, Solheim K, Skjorten F. Anticoagulant prophylaxis, thromboembolism and mortality in elderly patients with hip fractures. A controlled clinical trial. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1966;131(1):16-29.
78. Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH, Wiley AM. Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur. A phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1970;52(2):268-89.
79. Morris GK, Mitchell JR. Warfarin sodium in prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with fractured neck of femur. *Lancet*. 1976;2(7991):869-72.
80. Myhre HO, Holen A. [Thrombosis prophylaxis. Dextran or warfarin-sodium? A controlled clinical study]. *Nordisk medicin*. 1969;82(49):1534-8.
81. Powers PJ, Gent M, Jay RM, Julian DH, Turpie AG, Levine M, et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Archives of internal medicine*. 1989;149(4):771-4.
82. Colwell CW, Jr., Collis DK, Paulson R, McCutchen JW, Bigler GT, Lutz S, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1999;81(7):932-40.

83. Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Totterman S, Boyd AD, Jr., Marder VJ, Liebert KM, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1997;79(9):1365-72.
84. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *The North American Fragmin Trial Investigators. Archives of internal medicine*. 2000;160(14):2199-207.
85. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949-56.
86. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105(4):721-9.
87. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2487-98.
88. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *The New England journal of medicine*. 2008;358(26):2765-75.
89. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31-9.
90. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):800-6.
91. Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2008;13(5):442-51.
92. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, Boll KL, Eiskjaer SP, Nielsen BW, et al. Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties. Comparison of LMW heparin and placebo. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1991;62(1):33-8.
93. Samama CM, Clergue F, Barre J, Montefiore A, III P, Samii K. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. *Arar Study Group. British journal of anaesthesia*. 1997;78(6):660-5.
94. Warwick D, Bannister GC, Glew D, Mitchelmore A, Thornton M, Peters TJ, et al. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1995;77(5):715-9.
95. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *The New England journal of medicine*. 1996;335(10):696-700.
96. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA, Jr., et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *Enoxaparin Clinical Trial Group. The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2001;83-A(3):336-45.
97. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Muller C, Mathiesen P, Nyhus S, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery--results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(1):26-31.
98. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejo Bro HP, Andersen G, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total

- hip arthroplasty--the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thrombosis research*. 1998;89(6):281-7.
99. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Compan D, et al. Efficacy and safety of postdischarge administration of enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after total hip replacement. A prospective randomised double-blind placebo-controlled trial. *Drugs*. 1996;52 Suppl 7:47-54.
 100. Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2000;132(11):853-61.
 101. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, Tanduo C, Scudeller A, Sardella C, et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(17):1966-71.
 102. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Jobin F, Laroche F, Delorme F, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery--a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thrombosis and haemostasis*. 1992;67(4):417-23.
 103. Chin PL, Amin MS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Thromboembolic prophylaxis for total knee arthroplasty in Asian patients: a randomised controlled trial. *Journal of orthopaedic surgery*. 2009;17(1):1-5.
 104. Fitzgerald RH, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, Gardiner GA, Jr., Whitsett TL, O'Connell MB, et al. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty. A randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2001;83-A(6):900-6.
 105. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, Cabanas V, Corson JD, Elliott CG, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. Ardeparin Arthroplasty Study Group. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(1):32-8.
 106. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, Laflamme GH, L'Esperance B, Demers C, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Annals of internal medicine*. 1996;124(7):619-26.
 107. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(11):2178-85.
 108. Re-Mobilize Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *The Journal of arthroplasty*. 2009;24(1):1-9.
 109. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *The New England journal of medicine*. 2009;361(6):594-604.
 110. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-15.
 111. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9676):1673-80.
 112. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *The New England journal of medicine*. 2008;358(26):2776-86.

113. Sobieraj DM, Lee S, Coleman CI, Tongbram V, Chen W, Colby J, et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2012;156(10):720-7.
114. Barrellier MT, Lebel B, Parienti JJ, Mismetti P, Dutheil JJ, Vielpeau C, et al. Short versus extended thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: a randomized comparison. *Thrombosis research*. 2010;126(4):e298-304.
115. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *Bmj*. 2012;344:e3675.
116. Hamidi V, Ringerike T, Hagen G, Reikvam A, Klemp M. NEW ANTICOAGULANTS AS THROMBOPROPHYLAXIS AFTER TOTAL HIP OR KNEE REPLACEMENT. *International journal of technology assessment in health care*. 2013;29(3):234-43.
117. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism--systematic review and adjusted indirect comparison. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2011;36(1):111-24.
118. Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Ying N, Jin C. A systematic review of rivaroxaban versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *Thrombosis research*. 2011;127(6):525-34.
119. Russell RD, Huo MH. Apixaban and Rivaroxaban Decrease Deep Venous Thrombosis But Not Other Complications After Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2013:doi: 10.1016/j.arth.2013.02.016. [Epub ahead of print].
120. Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2008(4):CD005259. DOI: 10.1002/14651858.CD005259.pub3.
121. Canata G, Chiey A. Prevention of venous thromboembolism after ACL reconstruction: a prospective, randomized study. . ISAKOS (International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine). 2003;Vol. Poster 71–2003.
122. Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruffin GB, et al. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: A randomized trial of prophylaxis with low--molecular weight heparin. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2002;18(3):257-63.
123. Roth P. Prophylaxis of deep vein thrombosis in outpatients undergoing arthroscopic meniscus operation [Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten durchgeführten arthroskopischen Meniskusoperationen]. . *Orthopädische Praxis* 1995;5:345-8.
124. Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tuylu H, Egbring R, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): Results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2001;17(4):393-9.
125. Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, Noventa F, Verlato F, Simioni P, et al. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2008;149(2):73-82.
126. Marlovits S, Striessnig G, Schuster R, Stocker R, Luxl M, Trattinig S, et al. Extended-duration thromboprophylaxis with enoxaparin after arthroscopic surgery of the anterior cruciate ligament: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2007;23(7):696-702.
127. Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venographic controlled study. *Thrombosis research*. 2002;105(6):477-80.

128. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet*. 1995;346(8973):459-61.
129. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis*. 1993;23 Suppl 1:20-6.
130. Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, Levander C, Elvin A, Larfars G, et al. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of orthopaedic trauma*. 2007;21(1):52-7.
131. Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *The New England journal of medicine*. 2002;347(10):726-30.
132. Goel DP, Buckley R, deVries G, Abelseth G, Ni A, Gray R. Prophylaxis of deep-vein thrombosis in fractures below the knee: a prospective randomised controlled trial. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2009;91(3):388-94.
133. Lapidus LJ, Ponzer S, Elvin A, Levander C, Larfars G, Rosfors S, et al. Prolonged thromboprophylaxis with Dalteparin during immobilization after ankle fracture surgery: a randomized placebo-controlled, double-blind study. *Acta orthopaedica*. 2007;78(4):528-35.
134. Osman Y, Kamal M, Soliman S, Sheashaa H, Shokeir A, Shehab el-Dein AB. Necessity of routine postoperative heparinization in non-risky live-donor renal transplantation: results of a prospective randomized trial. *Urology*. 2007;69(4):647-51.
135. Ballard RM, Bradley-Watson PJ, Johnstone FD, Kenney A, McCarthy TG. Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth*. 1973;80(5):469-72.
136. Clark-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, Soper JT, Creasman WT, Coleman RE. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstetrics and gynecology*. 1990;75(4):684-9.
137. Abernethy EA, Hartsuck JM. Postoperative pulmonary embolism. A prospective study utilizing low dose heparin. *American journal of surgery*. 1974;128(6):739-42.
138. Allen NH, Jenkins JD, Smart CJ. Surgical haemorrhage in patients given subcutaneous heparin as prophylaxis against thromboembolism. *British medical journal*. 1978;1(6123):1326.
139. Bejjani BB, Chen DC, Nolan NG, Edson M. Minidose heparin in transurethral prostatectomy. *Urology*. 1983;22(3):251-4.
140. Bergqvist D, Hallbook T. Prophylaxis of postoperative venous thrombosis in a controlled trial comparing dextran 70 and low-dose heparin. *World journal of surgery*. 1980;4(2):239-43.
141. Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw W, Creasman WT. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;145(5):606-13.
142. Coe NP, Collins RE, Klein LA, Bettmann MA, Skillman JJ, Shapiro RM, et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery*. 1978;83(2):230-4.
143. Gordon-Smith IC, Le Quesne LP, Grundy DJ, Newcombe JF, Bramble FJ. Controlled trial of two regimens of subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1972;1(7761):1133-5.
144. Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group. Failure of low-dose heparin to prevent significant thromboembolic complications in high-risk surgical patients: interim report of prospective trial. Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group. *British medical journal*. 1979;1(6176):1447-50.
145. Hedlund PO, Blomback M. The effect of prophylaxis with low dose heparin on blood coagulation parameters. A double blind study in connection with transvesical prostatectomy. *Thrombosis and haemostasis*. 1979;41(2):337-45.
146. Jourdan M, McColl I. The use of prophylactic subcutaneous heparin in patients undergoing hernia repairs. *The British journal of clinical practice*. 1984;38(9):298-300.

147. Kruse-Blinkenberg HO, Gormsen J. The influence of low dose heparin in elective surgery on blood coagulation, fibrinolysis, platelet function, antithrombin III and antiplasmin. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1980;146(6):375-82.
148. Lahnborg G, Bergstrom K. Clinical and haemostatic parameters related to thromboembolism and low-dose heparin prophylaxis in major surgery. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1975;141(7):590-5.
149. Lahnborg G, Lagergren H, Hedenstierna G. Effect of low-dose heparin prophylaxis on arterial oxygen tension after high laparotomy. *Lancet*. 1976;1(7950):54-6.
150. Lawrence JC, Xabregas A, Gray L, Ham JM. Seasonal variation in the incidence of deep vein thrombosis. *The British journal of surgery*. 1977;64(11):777-80.
151. MacIntyre I, Vasilescu C, Jones D. Heparin versus dextran in the prevention of deep-vein thrombosis. A multi-unit controlled trial. *The Lancet*. 1974;2(7873):118-20.
152. Marchetti V, Beati C, Pogliani EM, Vincre G. [Low-dose calcium-heparin prophylaxis in thoracic surgery. Bleeding, changes in coagulation and fibrinolysis]. *Minerva medica*. 1983;74(28-29):1745-8.
153. Plante J, Boneu B, Vaysse C, Barret A, Gouzi M, Bierme R. Dipyridamole-aspirin versus low doses of heparin in the prophylaxis of deep venous thrombosis in abdominal surgery. *Thrombosis research*. 1979;14(2-3):399-403.
154. Ribaud JM, Hoellrich RG, McKinnon WM, Shuler SE. Evaluation of mini-dose heparin administration as a prophylaxis against postoperative pulmonary embolism: a prospective double-blind study. *The American surgeon*. 1975;41(5):289-95.
155. Sagar S, Massey J, Sanderson JM. Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism. *British medical journal*. 1975;4(5991):257-9.
156. Sasahara A, DiSerio F, Singer J. Dihydroergotamine-heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. A multicenter trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1984;251(22):2960-6.
157. Strand L, Bank-Mikkelsen OK, Lindewald H. Small heparin doses as prophylaxis against deep-vein thrombosis in major surgery. *Acta chirurgica Scandinavica*. 1975;141(7):624-7.
158. Taberner DA, Poller L, Burslem RW, Jones JB. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. *British medical journal*. 1978;1(6108):272-4.
159. Tornngren S. Prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. Studies on low-dose heparin, blood coagulation, infection as a risk factor and the half-life of fibrinogen in patients after gastrointestinal surgery. *Acta chirurgica Scandinavica Supplementum*. 1979(495):1-69.
160. Wu TK, Tsapogas MJ, Jordan FR. Prophylaxis of deep venous thrombosis by hydroxychloroquine sulfate and heparin. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1977;145(5):714-8.
161. Balas P. Efficacy and safety of nadroparin (Fraxiparine) versus placebo in the prophylactic treatment of deep vein thrombosis in patients with high thrombo-embolic risk undergoing general surgery. *Thrombosis research*. 1992;65(Suppl 1):S113.
162. Marassi A, Balzano G, Mari G, D'Angelo SV, Della Valle P, Di Carlo V, et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *International surgery*. 1993;78(2):166-70.
163. Le Gagneux F, Steg A, Le Guillou M. Subcutaneous enoxaparin (Lovenox) versus placebo for preventing deep vein thrombosis (DVT) after transurethral prostatectomy(TUP). *Thrombosis and haemostasis*. 1987;58:166.
164. Ockelford PA, Patterson J, Johns AS. A double-blind randomized placebo controlled trial of thromboprophylaxis in major elective general surgery using once daily injections of a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Thrombosis and haemostasis*. 1989;62(4):1046-9.
165. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):CD004318. DOI: 10.1002/14651858.CD004318.pub2.

166. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;346(13):975-80.
167. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1998;164(9):657-63.
168. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(11):2384-90.
169. Jorgensen LN LI, Rasmussen MS, Wille-Jørgensen P, Bergqvist D. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin following major general surgery: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2002;100(abstract 1952 (poster)).
170. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Muti P, Schunemann HJ. Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. A systematic review. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100(6):1176-80.
171. Lederle FA, Zylla D, MacDonald R, Wilt TJ. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*. 2011;155(9):602-15.
172. Weber C, Merminod T, Herrmann FR, Zulian GB. Prophylactic anti-coagulation in cancer palliative care: a prospective randomised study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2008;16(7):847-52.
173. Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, Landefeld CS, Steinberg N, Peters RW, et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. *The American journal of medicine*. 2006;119(1):54-9.
174. Mahe I, Bergmann JF, d'Azemar P, Vaissie JJ, Caulin C. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised double-blind study. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(5-6):347-51.
175. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-9.
176. Fraise F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(4 Pt 1):1109-14.
177. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. The New England journal of medicine*. 1999;341(11):793-800.
178. Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *The Heparin Prophylaxis Study Group. Lancet*. 1996;347(9012):1357-61.
179. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis*. 1986;16(2):159-64.
180. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scottish medical journal*. 1981;26(2):115-7.
181. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Bmj*. 2006;332(7537):325-9.

182. Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF, et al. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2463-72.
183. Group ISTc. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9065):1569-81.
184. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 1995;333(24):1588-93.
185. Sandset PM, Dahl T, Stiris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1990;16 Suppl:25-33.
186. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis*. 1989;19(5):245-50.
187. Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klinische Wochenschrift*. 1988;66(23):1182-3.
188. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Powers PJ, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet*. 1987;1(8532):523-6.
189. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age and ageing*. 1986;15(2):84-8.
190. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, Hawkey CJ, Macey DJ. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet*. 1977;2(8042):800-1.
191. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2011;365(23):2167-77.
192. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC, Committee MS. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *The New England journal of medicine*. 2013;368(20):1945-6.
193. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9283):702-10.
194. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2010;153(1):8-18.
195. Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A, Kjeldstrom M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006(2):CD004002. 10.1002/14651858.CD004002.pub2
196. Akl EA, Gunukula S, Barba M, Yosucico VE, van Doormaal FF, Kuipers S, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011(1):CD006652. DOI: 10.1002/14651858.CD006652.pub2.
197. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The lancet oncology*. 2009;10(10):943-9.
198. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004;2(8):1266-71.
199. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy

- outcome study (FAMOUS). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(10):1944-8.
200. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(9):1959-65.
201. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2006;81(6):758-67.
202. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2130-5.
203. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F, Dautzenberg B, Delaisements C, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer*. 1994;74(1):38-45.
204. Pelzer U, Deuschinoff G. A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy - first results of the CONKO 004 trial. *Onkologie - DGHO meeting oct 2009*;580:abstract.
205. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, Otten HM, Cuccurullo F, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2:CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500.pub2.
206. Haas S, Kakkar A, Kemkes-Matthes B, Freund M, Gatzemeier U, Heilmann L. Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer - Results of the TOPIC studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3(1. Abstract number: OR059.).
207. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Terrenato I, et al. Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011(6):CD006466. DOI: 10.1002/14651858.CD006466.pub3.
208. Chahinian AP, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Perry MC, Hirsh V, et al. A randomized trial of anticoagulation with warfarin and of alternating chemotherapy in extensive small-cell lung cancer by the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(8):993-1002.
209. Daly L. The first international urokinase/warfarin trial in colorectal cancer. *Clinical & experimental metastasis*. 1991;9(1):3-11.
210. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*. 1994;343(8902):886-9.
211. Maurer LH, Herndon JE, 2nd, Hollis DR, Aisner J, Carey RW, Skarin AT, et al. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin for limited-stage small-cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(11):3378-87.
212. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, Forman WB, Cornell CJ, Jr., Forcier RJ, et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. Final report of VA Cooperative Study #75. *Cancer*. 1984;53(10):2046-52.
213. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(8):986-93.
214. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-9; quiz 1093.

215. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2012;172(5):397-402.
216. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ open*. 2012;2(5):doi. 10.1136/bmjopen-2012-001592.
217. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*. 1960;1(7138):1309-12.
218. Cundiff DK, Manyemba J, Pezzullo JC. Anticoagulants versus non-steroidal anti-inflammatories or placebo for treatment of venous thromboembolism. *Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):CD003746. DOI: 10.1002/14651858.CD003746.pub2.
219. Egermayer P. Value of anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism: a discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1981;74(9):675-81.
220. Kakkar VV, Flanc C, O'Shea M, Flute P, Howe CT, Clarke MB. Treatment of deep-vein thrombosis--a random trial. *The British journal of surgery*. 1968;55(11):858.
221. Ott P, Eldrup E, Oxholm P. [Value of anticoagulant therapy in deep venous thrombosis in the lower limb in elderly, mobilized patients. A double-blind placebo controlled study with open therapeutic guidance]. *Ugeskrift for laeger*. 1988;150(4):218-21.
222. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, Fasting H, Charles P, Hansen HH. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation. *Journal of internal medicine*. 1994;235(5):457-61.
223. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, Fasting H, Charles P, Hansen HH, et al. Anticoagulant therapy in deep venous thrombosis. A randomized controlled study. *Thrombosis research*. 1994;73(3-4):215-26.
224. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *The New England journal of medicine*. 1992;327(21):1485-9.
225. Pérard L, Hot A, Cucherat M. Non-inferiority trial used in venous thromboembolic disease. A warily interpretation is necessary! *La Revue de Médecine interne*. 2007;28:731-6.
226. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *The Columbus Investigators. The New England journal of medicine*. 1997;337(10):657-62.
227. Head SJ, Kaul S, Bogers AJ, Kappetein AP. Non-inferiority study design: lessons to be learned from cardiovascular trials. *European heart journal*. 2012;33(11):1318-24.
228. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6(5):772-80.
229. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *The PIOPED Investigators. JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1990;263(20):2753-9.
230. Havig O. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta chirurgica Scandinavica Supplementum*. 1977;478:1-120.
231. Engelke C, Rummeny EJ, Marten K. Pulmonary embolism at multi-detector row CT of chest: one-year survival of treated and untreated patients. *Radiology*. 2006;239(2):563-75.
232. Perrier A, Bounameaux H. Accuracy or outcome in suspected pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2006;354(22):2383-5.
233. Hayashino Y, Goto M, Noguchi Y, Fukui T. Ventilation-perfusion scanning and helical CT in suspected pulmonary embolism: meta-analysis of diagnostic performance. *Radiology*. 2005;234(3):740-8.
234. Prins MH, Lensing AW. Derivation of the non-inferiority margin for the evaluation of direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *Thrombosis journal*. 2013;11(1):13.

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV