

Diagnostiek en behandeling van Veneuze Trombo-Embolieën.

Amsterdam UMC

Versie 1

Datum: 21-09-2022

Verantwoordelijken:

Afdeling vasculaire geneeskunde

Dr. M. Coppens, Dr. E. Serné

Afdeling longgeneeskunde

Dr. E.J. Nossent, Dr. P.I. Bonta

Afdeling acute geneeskunde

Dr. F. van Doormaal, Dr. K.D.P.W.B. Nanayakkara

Afdeling radiologie

Dr. L.F.M. Beenen, Dr. L.J. Meijboom, Dr. R. Lely

Afdeling intensive care

Dr. P.R. Tuinman, Dr. A. Vlaar, Dr. C. Bouman, Dr. B. ten Tusscher

Afdeling cardiothoracale chirurgie

Dr. T. Winkelman, Prof. Dr. J. Braun

Inhoudsopgave

Diagnostiek longembolieën.....	3
Wanneer moet je denken aan longembolieën?.....	3
Anamnese, lichamelijk onderzoek en YEARS algoritme	3
Zwangeren	4
Aanvullend onderzoek.....	5
Risicostatificatie bij bewezen longembolieën	6
Behandeling bij bewezen longembolieën	10
Hoog risico longembolieën.....	10
Intermediair hoog risico longembolieën.....	10
Intermediair laag risico en laag risico longembolieën.....	11
Subsegmentele longembolieën.....	11
Antistolling DOAC en LMWH.....	11
ALERT	12
Diagnostiek diepe veneuze trombose.....	14
Wanneer moet je denken aan een diepe veneuze trombose?.....	14
Verwijzing via de huisarts met verdenking diep veneuze trombose	155
Wells beslisregel en aanvullend onderzoek	155
Verdenking ipsilateraal recidief diepe veneuze trombose.....	17
Behandeling bij bewezen diepe veneuze trombose	18
Trombolysen	18
Behandeling diepe veneuze trombose	18
Behandeling bij bewezen tromboflebitis.....	20
Vervolgtraject bij bewezen VTE.....	20
Referenties	22
Lijst met afkortingen.....	22
Appendix.....	23

Omschrijving

Dit protocol is van toepassing op alle patiënten met de verdenking VTE, met uitzondering van patiënten reeds opgenomen op de afdeling IC en patiënten met COVID-19.

Diagnostiek longembolieën

Er kan afgeweken worden van onderstaand beleid indien:

- Een patiënt vitaal bedreigd is en het bepalen van een D-dimeer onacceptabele vertraging oplevert.
- Patiënt therapeutisch antistolling gebruikt.

In bovenstaande gevallen kan geconsulteerd worden:

*Consulent/dienstdoende vasculair geneeskundige.

Locatie AMC: 60570 of via centrale; locatie VUmc: 6212 of via centrale.

*Consulent/dienstdoende longarts.

Locatie AMC 28336 of 28087 of via centrale; locatie VUmc: 61074 of 61909 of via centrale.

Wanneer moet je denken aan longembolieën?

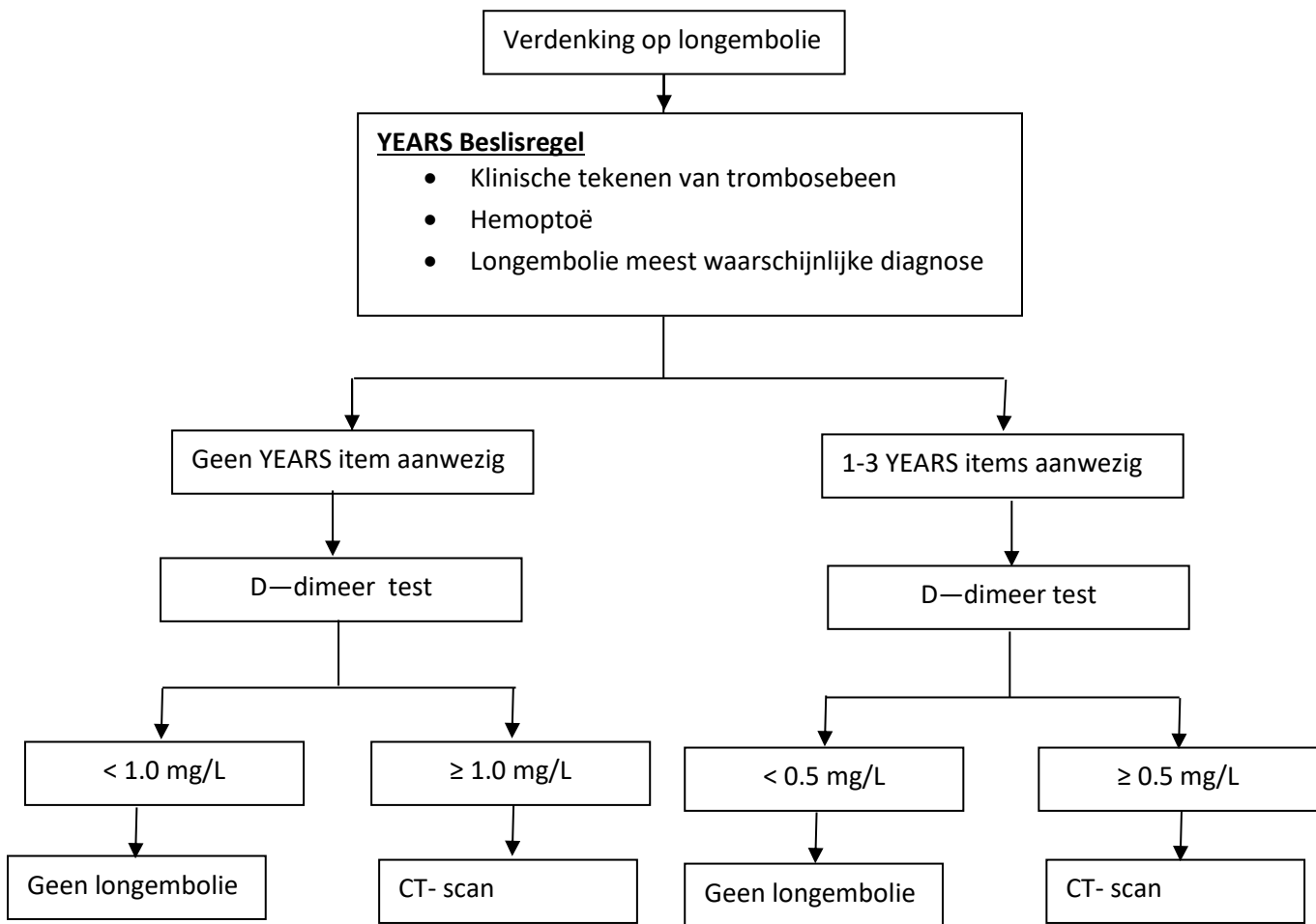
Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn aspecifiek.

Anamnese, lichamelijk onderzoek en YEARS algoritme

Bij een verdenking op longembolieën is aanvullend onderzoek noodzakelijk. Overweeg bij een zeer hoge klinische verdenking meteen 5000 IEH heparine iv toe te dienen in afwachting van de diagnostiek.

De eerste stap in de diagnostiek is het YEARS algoritme (figuur 1). **Bij patiënten met therapeutische antistolling** geldt het YEARS algoritme **niet** en dient meteen een CT pulmonary angiography (CTPA) te worden verricht. De YEARS beslisregel bestaat uit 3 items: “klinische tekenen van een trombosebeen”, “hemoptoë” en “longembolie meest waarschijnlijke diagnose”. Middels de YEARS beslisregel EN een D-dimeer kan de waarschijnlijkheid van een longembolie worden vastgesteld. Let verder op: hartfrequentie, bloeddruk, ademhalingsfrequentie, temperatuur, zuurstofsaturatie, en of er een veranderde mentale toestand is.

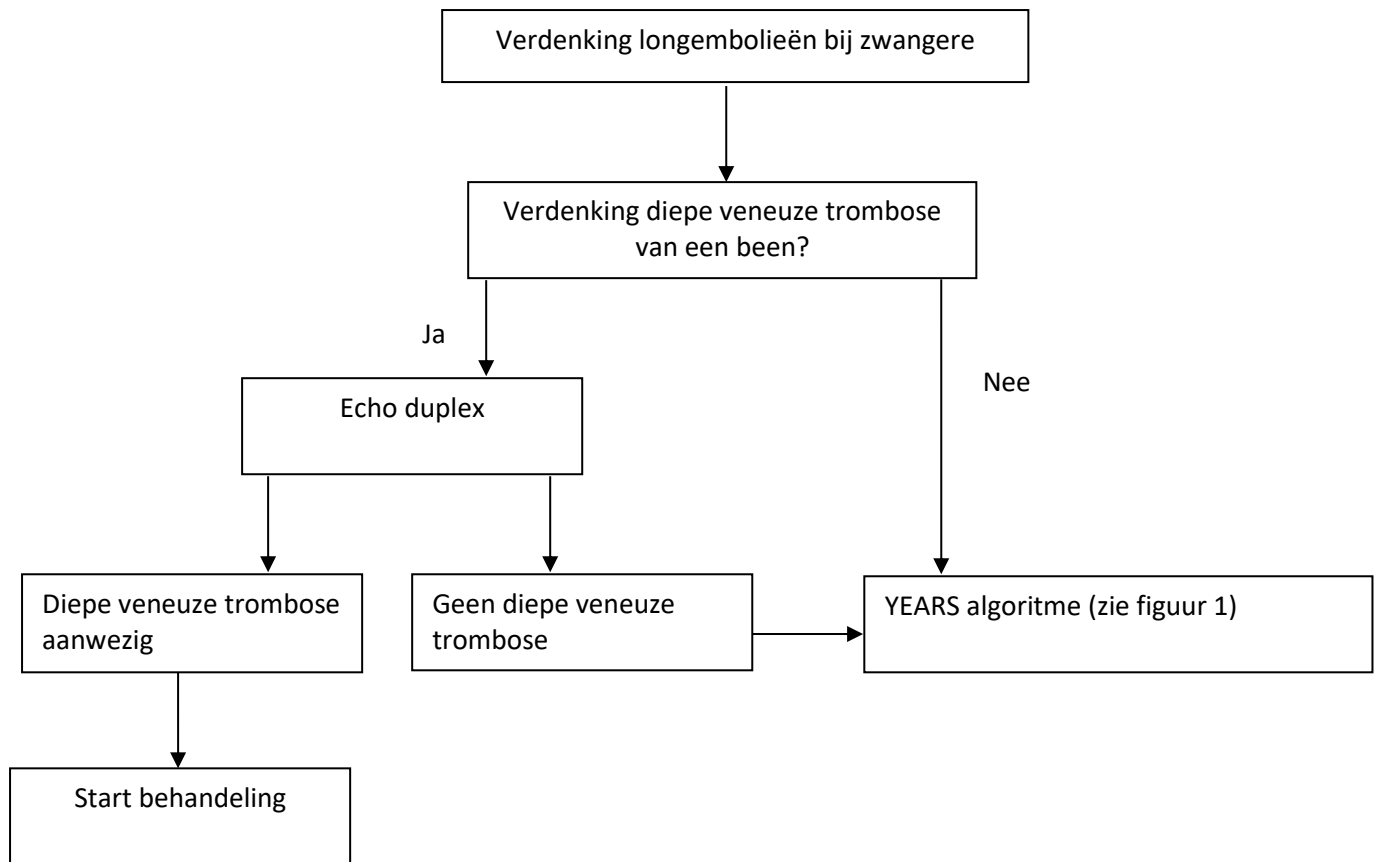
Figuur 1. YEARS algoritme.



Zwangeren

Bij zwangere patiënten dient als eerste zorgvuldig navraag gedaan te worden naar klachten passend bij een DVT gecombineerd met lichamelijk onderzoek van de benen. Bij een klinische verdenking op een DVT moet eerst een echo duplex verricht worden, zodat daarmee eventueel een CTPA voorkomen kan worden. Bij zwangere patiënten die geen klinische verdenking hebben op een DVT wordt het YEARS algoritme gevolgd. Er is geen toegevoegde waarde voor een echografie van de benen zonder klachten van een DVT. Zie figuur 2.

Figuur 2. Flow diagram verdenking longembolieën bij zwangere.



Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek: CRP, bloedbeeld, nierfunctie, leverfunctie, APTT, PT, D-dimeer test. In de acute setting wordt geen antifosfolipiden en trombofilie diagnostiek verricht, dit gebeurt indien geïndiceerd in de poliklinische setting.

CTPA voor de diagnostiek longembolieën is 24 uur per dag beschikbaar i.o.m. de dienstdoende radioloog (locatie AMC: sein: *81 59389, locatie VUmc: overdag 35858 (keuze 7), dienst *98 6282). Geef de YEARS-score met bijbehorende items en D-dimeer test uitslag door aan de radioloog bij de aanvraag. Let bij de aanvraag van een CTPA op de contra-indicaties voor het geven van jodiumhoudend contrast.

Zie Protocol Jodiumhoudende Contrastmiddelen van de afdeling radiologie op K2:

- A. [Jodiumhoudende contrastmiddelen AMC \(versie 1\) \(iprova.nl\)](#)
- B. [V. Jodiumhoudend en gadoliniumhoudend contrastmiddel - VUmc richtlijn \(versie 15\) \(iprova.nl\)](#)

Een CTPA is de *eerste keus* diagnostische modaliteit, een alternatieve strategie voor CT scan in uitzonderlijke gevallen uitsluitend in overleg met consulent/dienstdoende vasculaire geneeskundige, longarts of radioloog.

*Consulent/dienstdoende vasculaire geneeskundige.

Locatie AMC: 60570 of via centrale; locatie VUmc: 6212 of via centrale.
*Consulent/dienstdoende longarts.

Locatie AMC 28336 of 28087 of via centrale; locatie VUmc: 61074 of 61909 of via centrale.

- Echo duplex been bij een bijkomende klinische verdenking op diep veneuze trombose.
- Overweeg bij een contrastallergie antistolling te starten als behandeling, mits er geen harde contra-indicaties zijn, in afwachting van de CTPA zodat de patiënt conform het protocol contrastallergie (K2) kan worden voorbereid.
V. Allergische reactie: profylaxe - stroomschema (Versie 8) (iprova.nl)
- Perfusie- en evt. ventilatie longscan (V/Q-scan) kan via nucleaire geneeskunde, echter niet in de acute setting.
 - o Positief indien high probability V/Q-scan
 - o Normale perfusie: longembolie uitgesloten
 - o Bij non-high probability scan: diagnose niet met zekerheid d.m.v. V/Q scan of SPECT te stellen. Hierbij dient rekening te worden gehouden dat een V/Q scan niet ad hoc kan worden aangevraagd. Verder diagnostisch beleid (evt. eerst echo benen of MRA) in overleg met de dienstdoende vasculair geneeskundige, longarts en/of radioloog/nucleair geneeskundige.

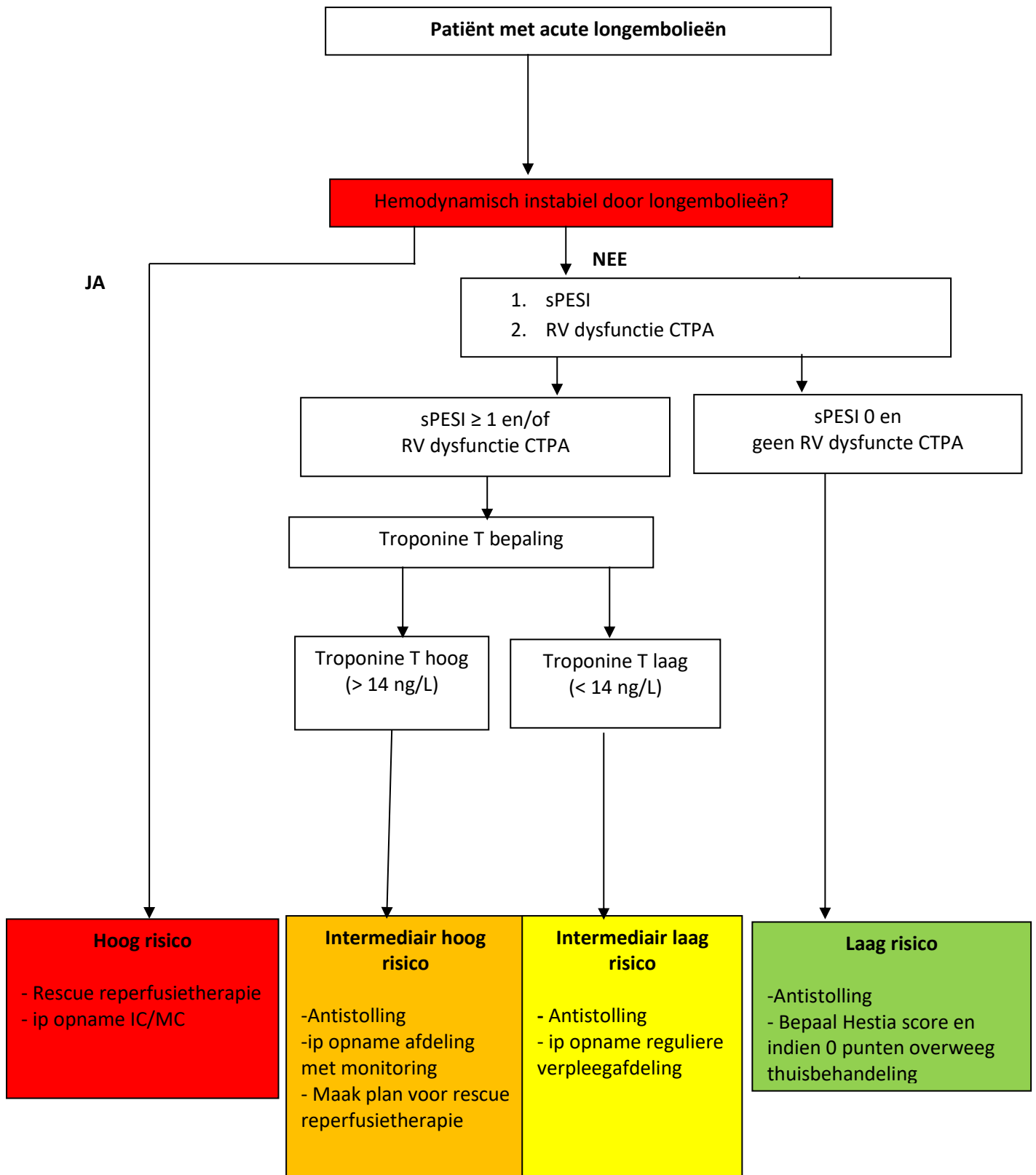
Risicostratificatie bij bewezen longembolieën

Bij alle patiënten met bewezen longembolieën dient er een risico stratificatie plaats te vinden om in te schatten hoe groot de kans op hemodynamische decompensatie/rechter ventrikel falen in de eerste 48 uur na diagnose is en vroege mortaliteit. Tevens worden CRP, bloedbeeld, calcium, albumine, nierfunctie, leverfunctie, APTT en PT bepaald. Voor de risico stratificatie zie het flow diagram in figuur 3.

Bij patiënten, die hemodynamisch stabiel zijn, dient een onderscheid gemaakt te worden tussen laag, intermediair laag en intermediair hoog risico longembolieën. Om dit te kunnen doen dient de sPESI (figuur 4) berekend te worden en dient er gekeken te worden of er tekenen zijn van rechterventrikel dysfunctie op CTPA: RV/LV ratio > 1.0. Andere radiologische parameters die in beschouwing worden genomen: truncus pulmonalis >29 mm, vergroot rechter atrium, intrahepatische contrast backflow. Scoort patiënt geen punten op de sPESI score en is er geen rechter ventrikel dysfunctie op CTPA, dan valt patiënt in de laag risico longembolieën groep. Bij deze groep patiënten kan een Hestia score (figuur 5) worden bepaald en overwogen worden om patiënt thuis te behandelen indien de Hestia score dit toelaat. Indien patiënt minimaal 1 punt op de sPESI scoort en/of er tekenen van rechterventrikel dysfunctie zijn op CTPA wordt patiënt in principe opgenomen in het ziekenhuis en dient een troponine T nabepaald te worden. Indien het troponine T laag is, valt patiënt in de intermediair laag risico groep en wordt patiënt in principe op een reguliere verpleegafdeling opgenomen. Is de Troponine T verhoogd (> 14 ng/L) dan valt patiënt in de intermediair hoog risico groep en wordt patiënt in principe opgenomen op een afdeling waar continue monitoring mogelijk is. Dit kunnen zijn: AOA met monitoring, MC, IC, eerste hart hulp of CCU. Op medische gronden (e.g. eindstadium gemetastaseerde maligniteit, leeftijd/pre-existente conditie, contra-indicaties rescue reperfusetherapie) kan er afgezien worden van escalatie van therapie in geval van hemodynamische decompensatie en/of continue monitoring. Maak naast de reguliere behandeling met o.a. antistolling een plan voor rescue reperfusetherapie (e.g.

systemische thrombolyse, lokale katheter geleide interventies, (VA-)ECMO, acute chirurgische pulmonalis thrombectomie) in deze intermediair hoog risico groep voor het geval dat nodig mocht zijn.

Figuur 3. Flow diagram risico stratificatie acute longembolieën.



Figuur 4. sPESI score.

Parameters	Punten
Leeftijd > 80 jaar	+1
Maligniteit in voorgeschiedenis	+1
Chronische hart en longziekten in de voorgeschiedenis	+1
Hartslag \geq 110/min	+1
Systolische bloeddruk < 100 mmHg	+1
Arteriële zuurstofsaturatie < 90%	+1

Figuur 5. Hestia criteria.

Is de patiënt hemodynamisch instabiel?	JA/NEE
Is trombolysie of trombectomie nodig?	JA/NEE
Heeft de patiënt ernstige pijn waarvoor intraveneuze pijnmedicatie nodig is?	JA/NEE
Is zuurstof suppletie nodig om de zuurstofsaturatie > 90% te houden?	JA/NEE
Is longembolie gediagnosticeerd onder therapeutische antistolling?	JA/NEE
Is er een actieve bloeding of hoog risico op een bloeding?	JA/NEE
Is er een medische of sociale reden voor ziekenhuisopname voor langer dan 24 uur? (bijvoorbeeld infectie, maligniteit, geen mantelzorg beschikbaar)	JA/NEE
Is de kreatinineklarance < 30 mL/min?	JA/NEE
Heeft de patiënt ernstig leverfalen naar de oordeel van de arts?	JA/NEE
Is de patiënt zwanger?	JA/NEE
Heeft de patiënt een heparine geïnduceerde trombopenie (HIT) in de voorgeschiedenis?	JA/NEE
Indien op 1 van de vragen <u>JA</u> wordt beantwoord, dan kan patiënt <u>NIET</u> thuis worden behandeld	

Behandeling bij bewezen longembolieën

De keuze van behandeling is afhankelijk van de risicoclassificatie van patiënt.

Hoog risico longembolieën.

Bij (aanhoudende) hemodynamische instabiliteit (systolische bloeddruk < 90 mmHg of systolische bloeddrukdaling > 40 mmHg gedurende 15 min) dient rescue reperfusie therapie; systemische trombolysie, te worden overwogen. In de overweging dienen de volgende factoren meegenomen te worden: irreversibele ischemische schade, recent (<3 maanden) cerebrovasculair accident (CVA), actieve en/of recente bloedingen (< 3 maanden), bekend intracranieel aneurysma, hersentumor of recente neurochirurgische ingreep, recent schedeltrauma en zwangerschap.

Indien systemische thrombolysie geen optie is, zijn er andere rescue reperfusie therapieën die overwogen kunnen worden (e.g. half dose systemische thrombolysie, lokale katheter geleide interventies, (VA-)ECMO, acute chirurgische pulmonalis thrombectomie) (zie alinea ALERT pagina 12).

Systemische trombolysie dient te worden gegeven met in het centrum aanwezig trombolyticum op de SEH, CCU of IC/MC. In de satellietapotheek ligt alteplase (Actilyse®) in de voorraadkast. De totale dosering is 100 mg in twee uur. Begin met een i.v. bolus van 10 mg in 1 a 2 minuten, gevolgd door een infuus van 90 mg in 2 uur. Bij een lichaamsgewicht < 65 kg, geef dan maximaal 1,5 mg/kg. Er moet ook gestart worden met ongefractioneerde heparine intraveneus. Dit kan gestart worden op het moment dat de aPTT minder dan 2x de uitgangswaarde heeft bereikt. Dus bij het huidige aPTT-reagens (met een bovengrens van de normaalwaarde 30 seconde) is dat < 60 seconden. Starten met 800 tot 1000 IE/hr, zonder oplaadbolus. De plasmaspiegel van alteplase daalt snel na staken van infusie. Na 10 minuten tot 20% en na 20 minuten tot kleiner dan 10%. Echter de werkingsduur hangt af van het effect van alteplase op de circulerende stollingsfactoren. Dat is (veel) langer.

Indien besloten wordt om niet over te gaan op systemische trombolysie, maar LMWH, dan dient de patiënt een bolus (5000 IEH) heparine te krijgen, simultaan met de eerste gift LMWH, gezien de Tmax van LMWH 3-4 uur bedraagt en er zo voorkomen wordt dat er een delay in de behandeling ontstaat.

Voor het medisch protocol systemische trombolysie bij acute longembolieën:

- A. [Trombolysie bij longembolieën icv \(versie 1\) \(iprova.nl\)](#).
- B. [Protocol: Trombolysie bij longembolie icv - MetavisionWiki \(amc.nl\)](#)

Intermediair hoog risico longembolieën.

Patiënten met intermediair hoog risico longembolieën worden bij opname behandeld met bij voorkeur LMWH of ongefractioneerde heparine intraveneus (bij opname op de IC), dit heeft voorkeur boven een DOAC, omdat bij beide middelen een hogere zekerheid bestaat dat deze goed worden opgenomen. Tevens dient een bolus van 5000 IEH heparine intraveneus direct na diagnose worden overwogen. De eerste gift antistolling dient direct op de locatie waar diagnose wordt gesteld (SEH/afdeling) te worden gegeven. Verder dient bij deze groep patiënten altijd een plan voor rescue reperfusie therapie (e.g. systemische thrombolysie, lokale katheter geleide interventies, (VA-)ECMO, acute chirurgische pulmonalis thrombectomie) gemaakt te worden voor het geval dat nodig mocht zijn.

Intermediair laag risico en laag risico longembolieën.

Patiënten met intermediair – laag risico of laag risico longembolieën mogen, indien er geen bezwaren zijn voor een DOAC (zie onder) gestart worden met een DOAC, eerste keus is apixaban of rivaroxaban. De eerste gift dient op de SEH te worden gegeven, ook als patiënt naar huis mag.

Subsegmentele longembolieën.

Subsegmentele longembolieën bij patiënten met een actieve maligniteit dienen behandeld te worden. Bij subsegmentele longembolieën bij patiënten zonder maligniteit dient een afweging te worden gemaakt tussen de uitbreiding van de trombose en het bleedingsrisico. Overleg altijd met de radioloog hoe zeker de diagnose subsegmentele longembolie is en overleg zo nodig met een gespecialiseerde (acute of thorax)radioloog (locatie AMC: *59389/*59698/29698; locatie VUMc: toestel: 35858, toets 7).

Antistolling DOAC en LMWH.

Instrueer patiënt altijd bij ontslag dat patiënt niet zonder overleg van een arts zijn antistolling mag staken. Geef bij ontslag altijd voldoende medicatie mee tot patiënt dit redelijkerwijs bij zijn eigen apotheek kan ophalen en geef een recept mee voor minstens 6 weken. Meldt indien patiënt met een VKA wordt behandeld, patiënt altijd aan bij de trombosedienst bij ontslag. De hoofdbehandelaar van patiënt is verantwoordelijk dat dit gebeurt.

De verscheidene trombosediensten en aanmeldformulier zijn te vinden op:

[Welkom - Federatie van Nederlandse Trombosediensten \(fnt.nl\)](#)

[Aanmelden | Trombovitaal](#)

In principe is eerste keus van behandeling rivaroxaban of apixaban, echter bij de volgende patiënt categorieën moet extra aandacht zijn voor de keuze van antistolling:

- Bij nierinsufficiëntie : Gebruik geen DOAC of LMWH bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR<15 ml/min), maar ongefractioneerde heparine. Bij patiënten met eGFR vanaf 15 ml/min kan apixaban overwogen te geven. Bij matige nierinsufficiëntie (eGFR 30 tot 49 ml/min) moet dosis aanpassing worden toegepast bij edoxaban.
- Bij co-medicatie gebruik met sterke remmer van zowel CYP3A4 als P-gp (zie voor specifieke middelen appendix): geen DOAC, LMWH en opladen VKA.
- Morbide obesitas: voorkeur rivaroxaban, evt. apixaban. Geen dabigatran of edoxaban
- Zwangerschap en vrouwen die borstvoeding geven: LMWH, bij borstvoeding mag wel vitamine K antagonist worden gegeven, mits kind bij geboorte een vitamine K im heeft gekregen Vitamine K deficiëntie, behandeling KHEM - VKC (versie 2) (iprova.nl)
- Patiënten met HIV, die behandeld worden met HAART: in overleg met HIV-hoofdbehandelaar of een DOAC kan en welke
- Patiënten met een gastro intestinale of urogenitale maligniteit in situ: LMWH
- Patiënten met overige maligniteiten: voorkeur apixaban of rivaroxaban of edoxaban
- Patiënten met hoge verdenking op therapie ontrouw: overweeg VKA met LMWH ter overbrugging
- Patiënten met bewezen antifosfolipidensyndroom: overweeg VKA met LMWH ter overbrugging

- Patiënten met dubbele plaatjesaggregatieremming: antistolling starten in overleg met hoofdbehandelaar (bv. cardioloog)

Doseringen van DOAC:

- Apixaban (Eliquis) in het volgende schema: Dag 1 t/m 7: 2dd 10 mg Vanaf dag 8: 2dd 5 mg
- Rivaroxaban (Xarelto) in het volgende schema: Dag 1 t/m 21: 2dd 15 mg Vanaf dag 22: 1dd 20 mg
- Edoxaban (Lixiana) in het volgende schema: Dag 1-5: LMWH, therapeutisch gedoseerd (zie tabel hieronder) Vanaf dag 6: 1 dd 60 mg [1dd 30 mg, indien 1 of meer van de volgende criteria: eGFR 30-49 ml/min, lichaamsgewicht ≤ 60 kg, co-medicatie met ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol]

Dosering LMWH

Gewicht patiënt	Therapeutisch nadroparine in het ziekenhuis (Fraxiparine: 9500 IE/ml)	Therapeutisch nadroparine poliklinisch (Fraxiparine Forte: 19000 IE/ml)	
< 50 kg	2 dd 3800 IE (= 2 dd 0,4 ml)	1 dd 7600 IE (= 1 dd 0,8 ml #)	Bij (type 4) overgevoeligheid voor Fraxiparine: overleg met stollingsarts over switch naar andere LMWH zoals tinzaparine, dalteparine
50-70 kg	2 dd 5700 IE (= 2 dd 0,6 ml)	1 dd 11400 IE (= 1 dd 0,6 ml)	
70-90 kg	2 dd 7600 IE (= 2 dd 0,8 ml)	1 dd 15200 IE (= 1 dd 0,8 ml)	
> 90 kg *	2 dd 9500 IE (= 2 dd 1,0 ml)	1 dd 19000 IE (= 1 dd 1,0 ml)	
# Deze dosering is alleen te bereiken met 'gewone' Fraxiparine (d.w.z. 9500 IE/ml) 1 dd 0,8 ml. - Trombocyten controle op dag 7 indien dan nog LMWH i.v.m. uitsluiten mogelijke HIT. - In het ziekenhuis wordt alleen Fraxiparine (dus 2 dd dosering) gebruikt; in de poliklinische setting heeft Fraxiparine forte (voorheen Fraxodi) 1 dd de voorkeur. - Bij nierfunctie met eGFR < 60 ml/min geldt een aangepaste dosering, zie onder.			

Let op: mogelijke verwarring **tussen 2DD FRAXIPARINE en 1DD FRAXIPARINE FORTE**

ALERT

ALERT staat voor Acute Long Embolie Response Team. Het ALERT team kan door iedereen geactiveerd worden indien er twijfel is over diagnostiek en/of de behandeling van acute longembolieën. Het team heeft als doel om snel een weloverwogen (behandel)advies te geven, gebruik makend van alle expertise en beschikbare therapeutische specialistische opties (e.g. lokale katheter geleide interventies, (VA-)ECMO, acute chirurgische pulmonalis thrombectomie) in het geval van bijvoorbeeld contra-indicaties voor antistolling/systemische thrombolysen of (persisterend) rechter kamer falen.

Het ALERT-team betreft een multidisciplinair team bestaande uit intensivist, longarts, vasculair geneeskundige, interventie radioloog, thorax radioloog en cardiothoracaal chirurg. Deze zullen een bedside spoed MDO verrichten. Indien een specialisme fysiek niet aanwezig is, kan dit via een spoed Microsoft Teams meeting worden gedaan. Op indicatie worden overige specialismen, zoals cardiologie, hematologie of neurologie, betrokken bij het ALERT overleg.

Indien noodzaak tot VA-ECMO op locatie VUmc, dient overplaatsing na overleg met de dienstdoende ECMO intensivist naar locatie AMC plaats te vinden. Dus hoog risico patiënten met kans op noodzaak VA-ECMO dan wel chirurgische pulmonalis trombectomie dienen na overleg met ALERT/dienstdoende intensivist naar locatie AMC overgeplaatst te worden.

ALERT activeren via de consulent/dienstdoende longarts of vasculair geneeskundige.

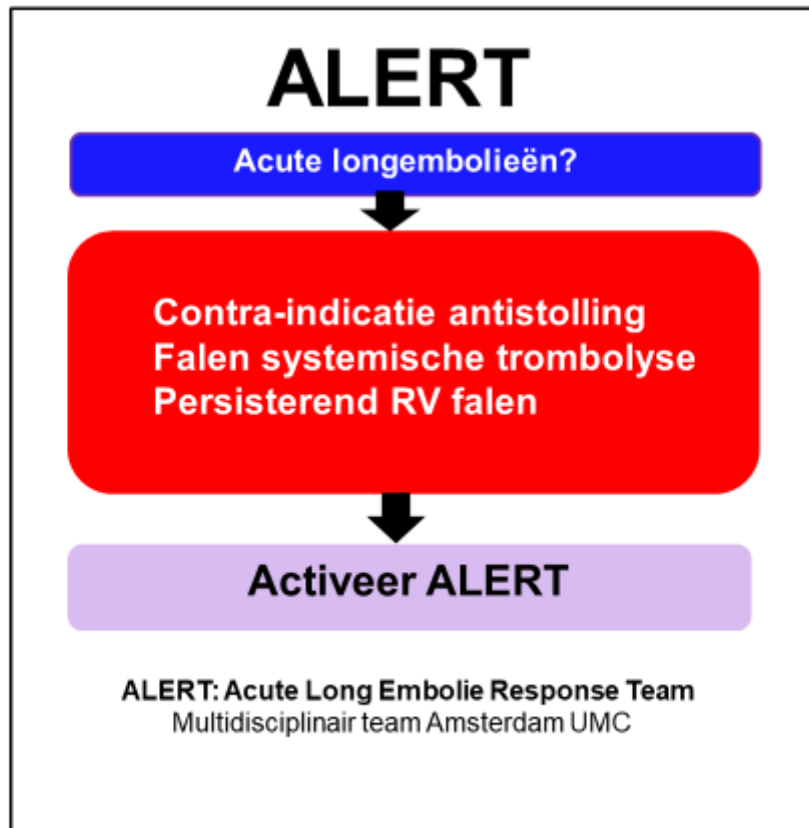
*Consulent/dienstdoende vasculaire geneeskundige.

Locatie AMC: 60570 of via centrale; locatie VUmc: 6212 of via centrale.

*Consulent/dienstdoende longarts.

Locatie AMC 28336 of 28087 of via centrale; locatie VUmc: 61074 of 61909 of via centrale.

Figuur 6: ALERT. Acute Long Embolie Response Team.



1

Diagnostiek diepe veneuze trombose

Wanneer moet je denken aan een diepe veneuze trombose?

Klachten van een diepe veneuze trombose kunnen specifiek zijn.

Symptomen zijn o.a. zwelling (gemeten 10 cm onder tuberositas tibiae), pitting oedeem, pijn, warm been, rood-paarse verkleuring, strakke glanzende huid en collaterale oppervlakkige venen.

Verder zijn er risicofactoren, die het ontstaan van een diepe veneuze trombose vergroten en waar altijd naar gevraagd moet worden:

- Immobilisatie
- Operatie
- VTE in voorgeschiedenis
- Maligniteit
- Hormonale therapie
- Zwangerschap of kraambed
- Positieve familieanamnese
- Bekende trombofilie

Verwijzing via de huisarts met verdenking diepe veneuze trombose

Binnen kantooruren: indien een huisarts een patiënt wil verwijzen met een verdenking diepe veneuze trombose, kan hij/zij zelf via ZorgDomein een verwijzing maken voor een echografie naar het vaatlaboratorium (locatie Meibergdreef) of radiologie (locatie Boelelaan). Op het vaatlaboratorium wordt altijd een zogenaamde whole leg echografie verricht. Indien de echografie negatief is gaat patiënt direct naar huis met een terugkoppeling van de radiologie naar de huisarts. Bij een positieve of onduidelijke uitslag gaat patiënt naar de SEH voor beoordeling en beleid.

Buiten kantooruren: wordt patiënt op de SEH beoordeeld en dient onderstaande stroomdiagram (figuur 9) te worden gevolgd. De dienstdoende radioloog maakt i.p. een zogenaamde 2-punts echografie.

Wells beslisregel en aanvullend onderzoek

Bij alle patiënten met een verdenking op een diepe veneuze trombose dient een stroomschema gevolgd te worden, bestaande uit de Wells beslisregel, D-dimeer test en whole leg echografie (via vaatlab) of 2 punts compressie echografie (via radiologie).

Tevens dient altijd aandacht te zijn voor symptomen passend bij een longembolie.

Aan laboratoriumonderzoek dient te worden aangevraagd: CRP, bloedbeeld, nierfunctie, leverfunctie, APTT, PT en D-dimeer test.

Bij dit stroomdiagram is van belang dat de radiologen (in de dienst) een 2 punts echografie verrichten en dat bij een hoge klinische verdenking, hoge D-dimeer test, en een negatieve echo uitslag binnen 5-7 dagen de echo herhaald dient te worden door het vaatlaboratorium door middel van een (whole leg) echografie. Er wordt niet gestart met antistolling. De patiënt wordt de volgende dag overgedragen aan de consultant vasculaire geneeskunde (60570) of dienstdoende vasculair geneeskundige, die verder diagnostiek oppakken.

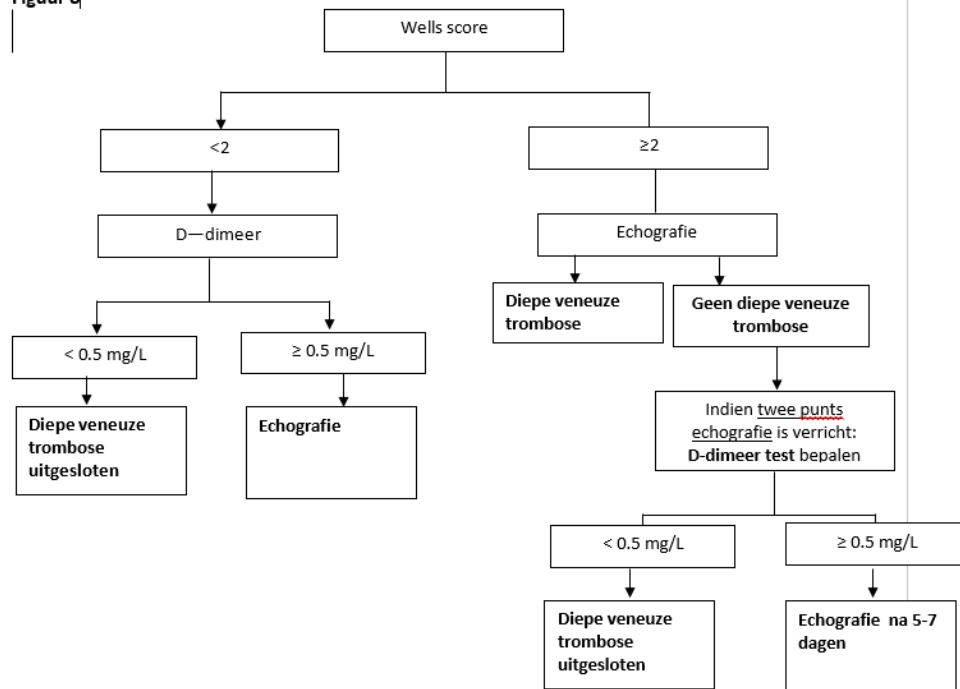
Bij een eenmaal negatieve (whole leg) echografie kan een diepe veneuze trombose betrouwbaar worden uitgesloten.

Figuur 7:

Wells score bij DVT	
Maligniteit of (palliatieve) behandeling maligniteit \leq 6 maanden	1
Paralyse, parese of recente gips immobilisatie van het been	1
Immobilisatie \geq 3 dagen of grote chirurgische ingreep \leq 4 weken onder algehele of regionale anesthesie	1
Lokale gevoeligheid/pijn over het traject van het diep veneuze systeem	1
Zwelling gehele been	1
Omvang kuit \geq 3 cm meer t.o.v. asymptomatische zijde (gemeten 10 cm onder tuberositas tibiae)	1
Pitting oedeem meer uitgesproken in het symptomatische been	1
Collaterale oppervlakkige venen (geen varices)	1
Alternatieve diagnose minstens even waarschijnlijk als diep veneuze trombose	-2
< 2 punten DVT onwaarschijnlijk, \geq 2 punten DVT waarschijnlijk	... punten totaal

Figuur 8.

Figuur 8



Verdenking ipsilateraal recidief diepe veneuze trombose

Bij patiënten met een verdenking op een diepe veneuze trombose in hetzelfde been als de vorige trombose kan het verschil tussen nieuwe en oude trombose lastig zijn.

Indien dit bij de patiënt aan de hand is, overleg dan met de dienstdoende vasculaire geneeskundige (locatie Meibergdreef: 60570 of via centrale; locatie Boeleaan: 6212) .

De diagnose 'ipsilateraal recidief van een DVT' kan worden gesteld wanneer bij compressie-echografie een niet-comprimeerbaar veneus segment wordt gevonden op een andere locatie dan bij de eerdere DVT of wanneer uit vergelijking met de uitgangsecho blijkt dat het een nieuw stolsel betreft. Een stolsel wordt als nieuw beschouwd wanneer het niet-comprimeerbare veneuze segment bij uitgangsechografie niet afwijkend was of wanneer een trombus > 4 mm in diameter is toegenomen ten opzichte van de uitgangsecho.

Indien geen onderscheid kan worden gemaakt tussen een oude en nieuwe trombose kan een MRDTI (MR direct thrombus imaging) worden verricht, mits de vorige diepe veneuze trombose langer dan 6 maanden geleden was.

Behandeling bij bewezen diepe veneuze trombose

Distale en proximale trombose

Een trombose vanaf de trifurcatie van de kuitvenen (nét distaal van de vena poplitea) naar craniaal wordt een proximale diepe veneuze trombose genoemd. Deze trombose heeft een hoog risico om een longembolie te veroorzaken en dient over het algemeen met antistolling te worden behandeld (zie kopje behandeling diepe veneuze trombose).

Er zijn twee groepen distale diepe veneuze trombose nl. de diepe kuitvene trombose en de kuitspiervene trombose.

Bij een diepe kuitvene trombose worden trombi caudaal van de vena poplitea bedoeld (vv. tibiales posteriores en vv. peronea). Uitbreiding van de diepe kuitvenetrombose treedt vooral op in de eerste twee weken na diagnose. Wij adviseren om alle patiënten met een distale diepe veneuze trombose therapeutisch te behandelen met antistolling.

Tevens kan een kuitspiervene trombose (vv. gastrocnemius en vv. soleus) worden gediagnosticeerd. Aangezien de kans op uitbreiding van een kuitspiervenetrombose naar de vena poplitea heel klein is, lijkt een expectatief beleid bij deze tromboses de juiste benadering. Er dient dan een(whole leg) echografie na 5-7 dagen week ter beoordeling van eventuele progressie te worden verricht. Dit dient (de volgende dag) overgedragen te worden aan de consulent vasculair geneeskunde/ dienstdoende vasculair geneeskundige (locatie AMC: 60570 of via centrale; locatie VUmc: 6212), deze pakt de logistiek verder op.

Overweeg therapeutisch antistolling voor 6 weken i.g.v. hevige symptomatologie en bij afwezigheid van belangrijke contra-indicaties voor antistolling. In dat geval is de herhalingschografie na 1 week niet nodig.

Tenslotte kan een oppervlakkige vene trombose worden gediagnosticeerd, onder het kopje 'behandeling tromboflebitis' wordt hier verder op ingegaan.

Trombolysse

Bij diepe veneuze trombose van de bekkenvene, phlegmasia cerulea dolens of alba en/of ernstige symptomatologie (forse zwelling, verkleuring, gevoelsstoornis en (forse) pijnklachten (VAS score > 4)) en de duur van de klachten korter dan 3 weken is kan trombolysse worden overwogen: zie protocol:

Behandeling diepe veneuze trombose

Bij bezwaren of contra-indicaties voor behandeling middels antistolling dient overlegd te worden met de dienstdoende vasculair geneeskundige (locatie AMC: 60570 of via centrale, locatie VUmc 6212)

Bij alle patiënten met een bewezen diepe veneuze trombose dient altijd overwogen te worden of patiënt thuis behandeld kan worden of opgenomen worden.

Hierbij moet rekening worden gehouden of patiënt adequaat genoeg is om de behandeling thuis uit te voeren en voldoende sociale steun heeft.

Alle patiënten dienen een tijdelijke kous te krijgen, een recept voor de definitieve steunkous klasse III kan op de polikliniek worden gegeven. Een contra indicatie voor een steunkeus klasse III is ernstig perifeer vaatlijden.

Indien patiënt met ontslag naar huis mag, dient patiënt de eerste gift van de antistolling op de SEH of afdeling (afhankelijk waar de diagnose is gesteld) te krijgen. De hoofdbehandelaar

van patiënt is verantwoordelijk dat dit gebeurt. In principe is de eerste keuze van antistolling een DOAC met als voorkeur rivaroxaban of apixaban. Bij onderstaande patiënt categorieën kan een andere afweging nodig zijn.

Indien patiënt behandeld wordt met een VKA, is het de verantwoordelijkheid van de hoofdbehandelaar deze patiënt aan te melden bij de trombosedienst.

Geef bij ontslag altijd voldoende medicatie mee tot patiënt dit redelijkerwijs bij zijn eigen apotheek kan ophalen en geef recept mee voor minstens 6 weken.

In principe is eerste keus van behandeling rivaroxaban of apixaban, echter bij de volgende patiënt categorieën moet extra aandacht zijn voor de keuze van antistolling:

- Bij nierinsufficiëntie : Gebruik geen DOAC of LMWH bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR<15 ml/min), maar ongefractioneerde heparine. Bij patiënten met eGFR vanaf 15 ml/min kan apixaban overwogen te geven. Bij matige nierinsufficiëntie (eGFR 30 tot 49 ml/min) moet dosis aanpassing worden toegepast bij edoxaban.
Bij co-medicatie gebruik met sterke remmer van zowel CYP3A4 als P-gp (zie voor specifieke middelen appendix): geen DOAC, LMWH en opladen VKA.
- Morbide obesitas (>120 kg): voorkeur rivaroxaban, evt. apixaban. Geen dabigatran of edoxaban
- Zwangerschap en vrouwen die borstvoeding geven: LMWH, bij borstvoeding mag wel vitamine K antagonist worden gegeven, mits kind bij geboorte een vitamine K im heeft gekregen Vitamine K deficiëntie, behandeling KHEM - VKC (versie 2) (iprova.nl)
- Patiënten met HIV, die behandeld worden met HAART: in overleg met HIV-hoofdbehandelaar of een DOAC kan en welke
- Patiënten met een gastro intestinale of urogenitale maligniteit in situ: LMWH
- Patiënten met overige maligniteiten: voorkeur apixaban of rivaroxaban of edoxaban
- Patiënten met hoge verdenking op therapie ontrouw: overweeg VKA met LMWH ter overbrugging
- Patiënten met bewezen antifosfolipidensyndroom: overweeg VKA met LMWH ter overbrugging
- Patiënten met dubbele plaatjesaggregatieremming: antistolling starten in overleg met hoofdbehandelaar (bv. cardioloog)

Doseringen van DOAC:

- Apixaban (Eliquis) in het volgende schema: Dag 1 t/m 7: 2dd 10 mg Vanaf dag 8: 2dd 5 mg
- Rivaroxaban (Xarelto) in het volgende schema: Dag 1 t/m 21: 2dd 15 mg Vanaf dag 22: 1dd 20 mg
- Edoxaban (Lixiana) in het volgende schema: Dag 1-5: LMWH, therapeutisch gedoseerd (zie tabel hieronder) Vanaf dag 6: 1 dd 60 mg [1dd 30 mg, indien 1 of meer van de volgende criteria: eGFR 30-49 ml/min, lichaamsgewicht ≤ 60 kg, co-medicatie met ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol]

Dosering LMWH

Gewicht patiënt	Therapeutisch nadroparine in het ziekenhuis (Fraxiparine: 9500 IE/ml)	Therapeutisch nadroparine poliklinisch (Fraxiparine Forte: 19000 IE/ml)	
< 50 kg	2 dd 3800 IE (= 2 dd 0,4 ml)	1 dd 7600 IE (= 1 dd 0,8 ml #)	Bij (type 4) overgevoeligheid voor Fraxiparine: overleg met stollingsarts over switch naar andere LMWH zoals tinzaparine, dalteparine
50-70 kg	2 dd 5700 IE (= 2 dd 0,6 ml)	1 dd 11400 IE (= 1 dd 0,6 ml)	
70-90 kg	2 dd 7600 IE (= 2 dd 0,8 ml)	1 dd 15200 IE (= 1 dd 0,8 ml)	
> 90 kg *	2 dd 9500 IE (= 2 dd 1,0 ml)	1 dd 19000 IE (= 1 dd 1,0 ml)	
<p># Deze dosering is alleen te bereiken met 'gewone' Fraxiparine (d.w.z. 9500 IE/ml) 1 dd 0,8 ml.</p> <p>- Trombocyten controle op dag 7 indien dan nog LMWH i.v.m. uitsluiten mogelijke HIT.</p> <p>- In het ziekenhuis wordt alleen Fraxiparine (dus 2 dd dosering) gebruikt; in de poliklinische setting heeft Fraxiparine forte (voorheen Fraxodi) 1 dd de voorkeur.</p> <p>- Bij nierfunctie met eGFR < 60 ml/min geldt een aangepaste dosering, zie onder.</p>			

Let op: mogelijke verwarring tussen **2DD FRAXIPARINE** en **1DD FRAXIPARINE FORTE**

Behandeling bij bewezen tromboflebitis

Indien een tromboflebitis meer dan 5 cm lang is en niet wordt behandeld is de kans op uitbreiding (inclusief uitbreiding tot proximale DVT en longembolie) na 6 weken 5.9%. Behandeling met fondaparinux 1 maal daags 2.5 mg of rivaroxaban 10 mg eenmaal daags verlaagt dit risico. Echter, patiënten bij wie de afstand tot aan de inmonding in het diep veneuze systeem < 3 cm is werden uitgesloten van deze studies (omdat het risico op progressie naar DVT te hoog werd geacht).

Bij patiënten met een infuusgerelateerde tromboflebitis is het advies om het infuus te verwijderen en niet te starten met antistolling, tenzij de tromboflebitis zeer uitgebreid is.

.

Advies:

- Rivaroxaban 10 mg po eenmaal daags of Fondaparinux 1 maal daags 2.5 mg s.c. voor 6 weken
- Overweeg behandeling als DVT in geval van een afstand < 3 cm tot de inmonding in het diepe systeem en/of de lengte van de trombus > 5 cm lang is en het ontbreken van belangrijke contra-indicaties tegen anticoagulantia.
- In geval van een belangrijke contra-indicaties tegen antistolling kan een expectatief beleid overwogen worden. Eventueel vaatchirurgische ligatie met strippen van de aangedane vene is een optie.

Vervolgtraject bij bewezen VTE

Alle patiënten waarbij een VTE is geconstateerd krijgen een afspraak op de polikliniek (locatie AMC: polikliniek vasculaire geneeskunde (order: NP IVAS); locatie VUmc: stol-polikliniek of longziekten) tussen 2 - 4 weken na ontslag.

Patiënten met een ongecompliceerde tromboflebitis hoeven niet op de polikliniek terug te worden gezien.

Referenties

- van der Hulle T et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017
- van der Pol LM, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *NEJM* 2019
- Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Respiratory Journal* 2019 54: 190164
- Zondag W et al. Thuisbehandeling van patiënten met longembolie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2011;155:A4215
- Martin KA et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2021 Aug;19(8):1874-1882.
- Yuriditsky E, Horowitz JM. The role of the PERT in the management and therapeutic decision-making in pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2022;zuac102.
- Decousus H et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010 Sep 23;363(13):1222-32.
- Jan Beyer-Westendorf J et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2017 Mar;4(3):e105-e113.

Lijst met afkortingen

VTE: veneuze tromboembolie

DVT: diepe veneuze trombose

LMWH: laag molecuair weighted heparine

DOAC: Direct Oral Anticoagulant

VKA: vitamine K antagonist

CTPA: CT pulmonary angiography

TAR: trombocyten aggregatie remmers

VA-ECMO: Veno-arteriele extracorporele membraanoxygenatie

RV: rechter ventrikel

ALERT: Acute Long Embolie Response Team

Appendix

Medicatie die niet met een DOAC samen kunnen in verband met sterke CYP3A4 of Pgp remming:

- Ketoconazol
- Itraconazol
- Voriconazol
- Posaconazol

Sterke CYP3A4 inductoren:

- Rifampicine
- Fenytoïne
- Carbamazepine
- Fenobarbital
- Sint Janskruid