



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Perifeer Arterieel Vaatlijden (PAV)

Inhoudsopgave

Perifeer Arterieel Vaatlijden (PAV)	1
Inhoudsopgave	2
Diagnostiek en Behandeling van Patiënten met Perifeer Arterieel Vaatlijden van de Onderste Extremititeit	3
Diagnose Perifeer Arterieel Vaatlijden	5
Behandelstrategiën bij claudicatio intermittens bij Perifeer Arterieel Vaatlijden	10
Endovasculaire behandelingen in het femoropopliteale traject bij Perifeer Arterieel Vaatlijden	21
Endovasculaire behandelingen in het crurale traject bij Perifeer Arterieel Vaatlijden	31
Medicamenteuze ondersteuning na endovasculaire interventies bij Perifeer Arterieel Vaatlijden	39
Medicamenteuze ondersteuning na bypasschirurgie bij Perifeer Arterieel Vaatlijden	47
Interventies bij kwetsbare ouderen met Perifeer Arterieel Vaatlijden	59
Organisatie van zorg rond de patiënt met (verdenking) Perifeer Arterieel Vaatlijden	68
Patiënteninformatie bij Perifeer Arterieel Vaatlijden	71

Diagnostiek en Behandeling van Patiënten met Perifeer Arterieel Vaatlijden van de Onderste Extremititeit

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met perifeer arterieel vaatlijden (PAV) van de onderste extremititeit. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De manier waarop en door wie de diagnose PAV dient te worden vastgesteld.
- De behandeling van patiënten met claudicatio intermittens ter verbetering van de loopafstand en de kwaliteit van leven.
- De behandeling van patiënten met verschillende typen PAV door middel van dotteren of stentplaatsing.
- De ondersteunende medicamenteuze behandeling van patiënten met PAV na een dotterbehandeling, stentplaatsing of na een omleidingsoperatie (bypassoperatie).
- De behandeling van kwetsbare ouderen met PAV met kritieke ischemie.
- De organisatie van de zorg rondom patiënten met PAV.
- Het informeren van patiënten met PAV ten aanzien van de verschillende behandelopties.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met (chronisch) perifeer arterieel vaatlijden van de onderste extremititeit, binnen en buiten het ziekenhuis.

Voor patiënten

Perifeer arterieel vaatlijden (PAV) van de onderste extremititeit is de medische omschrijving voor een vernauwing of afsluiting van een slagader in of naar het been. Patiënten met PAV kunnen onderscheiden worden in twee hoofdgroepen. Patiënten met *claudicatio intermittens* hebben pijn of kramp in bil of kuit na het lopen van een bepaalde afstand (etalagebenen). Patiënten met *kritieke ischemie* hebben rustpijn in de voet en/of last van wonden of gangreen op de voet of het onderbeen. PAV kan zich echter op vele verschillende manieren presenteren en soms hebben patiënten geen klachten. PAV komt voornamelijk voor op hogere leeftijd. In de leeftijdsklasse van 55 tot 59 jaar lijdt 7% van de mensen aan PAV. Dat loopt op naar meer dan de helft bij ouderen boven de 85 jaar.

Meer informatie over perifeer arterieel vaatlijden is te vinden op Thuisarts:

<https://www.thuisarts.nl/vernauwing-of-afsluiting-beenslagader>

Meer informatie over perifeer arterieel vaatlijden is ook te vinden op de website van de Hart&Vaatgroep:

<https://www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/vernauwing-van-de-beenslagader>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de vaatchirurgen, interventieradiologen, internisten, huisartsen, klinisch geriaters en beleidsadviseurs van de Hart&Vaatgroep. Naast de deelname van een afgevaardigde van de Hart&Vaatgroep in de werkgroep, werd er aandacht besteed

aan het patiëntenperspectief door organisatie van een focusgroep en afname van een enquête onder patiënten. De uitkomsten hiervan zijn meegenomen in de totstandkoming van de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2016

Laatst geautoriseerd : 05-08-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Diagnose Perifeer Arterieel Vaatlijden

Uitgangsvraag

Hoe en door wie dient de diagnose perifeer arterieel vaatlijden gesteld te worden?

Aanbeveling

Bepaal de enkel/arm-index, ook voor de diagnostiek in de eerste lijn, door gebruik te maken van medewerkers met voldoende ervaring en exposure. Er wordt aanbevolen om de eerste lijn voor de diagnostiek van PAV toegang te geven tot een vaatlaboratorium.

Overwegingen

De behandeling van symptomatisch PAV bestaat in de eerste plaats uit het behandelen van cardiovasculaire risicofactoren aangevuld met gesuperviseerde looptherapie. Deze behandeling kan heel goed plaatsvinden en gecoördineerd worden in de eerste lijn. Van groot belang is echter wel dat de diagnose PAV voldoende betrouwbaar kan worden gesteld.

Het bepalen van de EAI is een laagdrempelig onderzoek dat wordt uitgevoerd met een Dopplerapparaat en een bloeddrukmeter. In de NHG-Standaard voor huisartsen staat hierover het volgende. "De huisarts kan de EAI (laten) bepalen in de eigen praktijk of bij een vaatfunctieafdeling in een diagnostisch centrum. Indien dit niet mogelijk is, vindt verwijzing naar een vaatchirurg plaats, waarbij afspraken gemaakt worden over het vervolgtraject. Het Doppleronderzoek in de eigen praktijk veronderstelt voldoende scholing en het onderhouden van ervaring door het regelmatig uitvoeren van deze meting, bijvoorbeeld door de praktijkmedewerker. Hiervoor dienen duidelijke afspraken gemaakt te worden in de praktijk" (NHG, 2014).

De NHG-standaard laat ruimte voor diagnostisering in de eerste lijn en geeft daartoe een nauwkeurige beschrijving voor een valide uitvoering van de EAI. Uit literatuuronderzoek blijkt dat de EAI meting in de eerste lijn waarschijnlijk onvoldoende betrouwbaar gebeurt, aangezien de testuitslagen in de eerste lijn en in het vaatlaboratorium nogal uiteenlopen. Mogelijke redenen hiervoor zijn onvoldoende training en exposure om de vaardigheden te ontwikkelen, te standaardiseren en goed bij te houden in de eerste lijn. Bovenstaande wordt ondersteund door de lage incidentie van symptomatisch PAV in de huisartsenpraktijk, geschat op 3 per 1000 personen per jaar (NHG, 2014). Het mogelijke risico lijkt vooral te bestaan uit overdiagnose van PAV. Dit kan resulteren in extra kosten. Bij onvoldoende overeenkomst tussen de diagnose in de eerste lijn en een vaatlaboratorium zal er in de tweede lijn minder vertrouwen zijn in positieve testuitslagen uit de eerste lijn. Dit kan, bij doorverwijzing resulteren in herhaling van het onderzoek, hetgeen kostenverhogend werkt. Een bijkomend voordeel van een onderzoek in het vaatlaboratorium is dat het mogelijk is om gebruik te maken van een loopbandtest, deze geeft naast informatie over de beperking van de loopafstand extra informatie bij borderline metingen (rond de 0,9 in rust).

Uit de patiëntenraadpleging voor deze richtlijn bleek dat patiënten het prettiger vinden dat de EAI wordt bepaald in de tweede lijn. Dit omdat men aangeeft dat in de eerste lijn minder ervaring is en de bepaling door onvoldoende ervaren mensen gebeurt.

Het lijkt dan ook verstandig om het meten van de EAI bij patiënten met verdenking op PAV te laten bepalen in een eerste- of tweedelijnsvaatlaboratorium, waar deze meting zeer regelmatig en gestandaardiseerd wordt uitgevoerd en beoordeeld door goed getrainde medewerkers, waarbij de beoordeling door of onder supervisie van een vaatchirurg wordt gedaan. Na het stellen van de diagnose kan de verdere behandeling (waaronder de verwijzing naar een fysiotherapeut voor gesuperviseerde looptherapie) en begeleiding van deze patiënten in eerste instantie heel goed in de eerste lijn plaatsvinden. Bij aanhouden van de klachten of verergering kan een verwijzing naar de tweede lijn plaatsvinden met de vraagstelling of een interventie mogelijk en gerechtvaardigd is.

Inleiding

Het bepalen van het quotiënt tussen de systolische bloeddruk aan het been en de systolische bloeddruk aan de arm, de enkel-arm-index (EAI), wordt gezien als de referentiestandaard bij het aantonen van perifeer arterieel vaatlijden. Een EAI <0,9 in rust en/of na een loopbandtest is bewijzend voor de diagnose PAV terwijl een EAI >1,1 de diagnose min of meer uitsluit, met uitzondering van patiënten met diabetes mellitus. Het meten van de EAI is een laagdrempelig onderzoek dat zowel in de eerste als in de tweede lijn kan worden uitgevoerd. De behandeling van claudicatio intermittens (CI) is in eerste instantie conservatief, kan in de eerste lijn worden uitgevoerd en bestaat uit het behandelen van cardiovasculaire risicofactoren en looptherapie (Aboyans, 2012). Patiënten met CI kunnen derhalve initieel in de eerste lijn worden behandeld. Voor een goed beleid is het van groot belang dat de EAI in de eerste lijn voldoende betrouwbaar en vergelijkbaar is met metingen verricht in de tweede lijn.

Conclusies

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn aanwijzingen dat de overeenkomst tussen de gemeten EAI in de huisartspraktijk en het vaatlab beperkt is.</p> <p><i>Bronnen (Nicolai, 2008; Holland-Letz, 2007; Nexøe, 2011)</i></p>
----------------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In totaal zijn drie observationele studies geselecteerd die de correlatie tussen EAI in de eerste lijn en het vaatlab hebben onderzocht. (Nicolai, 2008; Nexøe, 2011; Holland-Letz, 2007) Echter, twee studies (Nexøe, 2011; Holland-Letz, 2007) betroffen niet het goede domein en onderzochten vrijwilligers uit de risicopopulatie voor perifeer arterieel vaatlijden in plaats van patiënten met klachten verdacht voor perifeer arterieel vaatlijden. Er is dus sprake van een screeningspopulatie welke afwijkend is van de doelpopulatie. Bij gebrek aan direct bewijs zijn deze studies toch verder besproken.

De geïncludeerde studies definieerde een EAI van <0,9 als een positief testresultaat. Nicolai (2008) includeerde 99 patiënten uit 45 verschillende huisartspraktijken in Nederland. Opeenvolgende patiënten met klachten van en verdenking op perifeer arterieel vaatlijden en die verwezen werden naar de vaatpoli, werden geïncludeerd. In de huisartspraktijken werd de EAI bepaald en één tot vier weken later werd deze meting volgens vast protocol herhaald door een vaatlaborant. Middels een vragenlijst werd de methode van EAI meting in de huisartspraktijk

achterhaald. Eén tot vier weken na meting met de index-test, werd de diagnose geverifieerd door een vaatlaborant die de meting uitvoerde volgens vast protocol (referentiestandaard). Eigenschappen van de geïnccludeerde patiënten zijn niet beschreven. Er is geen informatie over blinding van de vaatlaborante voor de uitkomst van de eerste test.

Holland-Letz (2007) vergeleek op één en dezelfde dag de EAI van een vaatchirurg of vasculair geneeskundige (n=6) met die van een huisarts (n=6) en een getrainde verpleegkundige (n=6) uit de eerste lijn. Het domein betrof de open populatie (screening) en er werden 144 patiënten geïnccludeerd. Patiënten waren gemiddeld 68,5 ($\pm 1,5$) jaar oud en hadden een gemiddelde BMI van 29 ($\pm 4,5$). De meting vond plaats met dezelfde apparatuur op gestandaardiseerde wijze en de observatoren waren geblindeerd voor de andere metingen.

De studie van Nexøe (2011) includeerde 104 patiënten uit zes huisartspraktijken in Denemarken. Elke praktijk moest een EAI bepalen bij minimaal 24 patiënten van ≥ 60 jaar, waaronder tenminste acht patiënten met een EAI $\geq 0,9$ en tenminste acht patiënten met een EAI $< 0,9$. Het domein is de open populatie en betreft geen patiënten verdacht voor PAV. Per praktijk namen één huisarts en twee verpleegkundigen deel. Deze huisartsen en verpleegkundigen kregen voorafgaande het uitvoeren van de index-test een drie uur durende training over het diagnosticeren van PAV volgens het ziekenhuisprotocol. De referentietest werd één tot dertig weken na de eerste meting gecontroleerd door een vaatlaborant die gebruikt maakt van geautomatiseerde meetapparatuur. De uitkomst is de mate van overeenkomst tussen deze testen. Er is geen informatie over blinding van de vaatlaborante voor de uitkomst van de eerste test.

Resultaten

De studie van Nicolai benadert het best de onderzoeksvraag, en betreft de relevante symptomatische populatie. De overeenkomst tussen beide metingen was beperkt (Bland-Altman plot met wijde limits of agreement met SD 0,24 en een intra-class correlatie (ICC; kappa) van 0,41 (95%BI 0,22 tot 0,59). De ICC is een maat die inter- en intrawaarnemersovereenstemming als proportie van de potentiële overeenstemming weergeeft. Hoewel normering van de ICC niet volledige mogelijk is, wordt een kappa van 0,40 of lager gezien als een indicatie voor een geringe mate van overeenstemming. Negentien van de 66 patiënten met verlaagde EAI in de huisartspraktijk hadden een normale EAI in het vaatlab en negen van de 33 patiënten met een verlaagde EAI in het vaatlab hadden een normale EAI in de huisartspraktijk. De positief voorspellende waarde (indien de EAI in het vaatlab genomen wordt als referentietest) was 71% (95%-BI: 59% tot 81%) en de negatief voorspellende waarde 73% (95%-BI: 54% tot 86%). De verschillen in de uitvoering van de EAI meting in de huisartspraktijk waren groot (hoewel de meeste praktijken hiervoor een training volgden). Er was variatie tussen de rustperiode voor bloeddrukmeting, de methode van enkel en arm bloeddrukmeting, de berekening van teller en noemer.

Holland-Letz (2007) vond een hoge mate van overeenstemming tussen de (verschillende) metingen, uitgedrukt in de ICC; kappa. Een EAI $< 0,9$ werd gevonden in slechts twee van de 108 geanalyseerde deelnemers. De ICC was 42%, wat een beperkte overeenkomst indiceert. De uitgevoerde metingen in deze studie komen niet erg overeen met de wijze waarop metingen in de Nederlandse praktijk worden gedaan en lijken daarmee geen reële afspiegeling van de echte praktijk in het vaatlab en de eerste lijn.

In de studie van Nexøe laten de Bland-Altman plots wijde limits of agreement zien (gemiddeld verschil bloeddruk in de arm = -7 mm Hg; 95% BI -43 tot 30 en gemiddeld verschil bloeddruk in de enkel = -14 mm Hg; 95%BI -61 tot 33). Wanneer je de EAI van het vaatlab als referentietest beschouwt hebben 16 van de 104 deelnemers onterecht de diagnose PAV (vals positief), maar er waren geen vals-negatieve resultaten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gesteld op zeer laag. De conclusie wordt onderbouwd door drie cross-sectionele studies. Slechts een studie betrof een populatie met klachten van PAV (inidirectheid) bij weinig patiënten (imprecisie). Er kon geen meta-analyse worden uitgevoerd en er is slechts in een studie beschreven of de testen geblindeerd zijn uitgevoerd en beoordeeld.

Zoeken en selecteren

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

Wat is de overeenkomst in de testresultaten van de EAI gemeten in de eerste lijn en gemeten door een vaatlaborant?

- P: Patiënten met klachten verdacht voor perifeer arterieel vaatlijden/claudicatio intermittens
- I: Enkel-arm index gemeten in de eerste lijn
- C: Enkel-arm index gemeten door een vaatlaborant
- O: Mate van overeenkomst tussen deze testen in diagnosticeren of uitsluiten van PAV

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) is met relevante zoektermen gezocht vanaf 2005. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 35 treffers voor systematische reviews en 125 treffers van primair onderzoek op. Studies werden geselecteerd wanneer het een patiëntenpopulatie verdacht van symptomatische perifeer arterieel vaatlijden, en waarbij de EAI gemeten in de eerste lijn is vergeleken met de EAI gemeten in een vaatlaboratorium om de diagnose perifeer arterieel vaatlijden te kunnen stellen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 32 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 29 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en drie studies definitief geselecteerd.

(Resultaten)

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Voor het stellen van de diagnose perifeer arterieel vaatlijden bestaat geen gouden standaard, noch is er een geaccepteerde referentiestandaard. Zodoende is er gekozen om de overeenkomst in testresultaten uit te zoeken. De evidence tabellen met de karakteristieken en resultaten van de geïncludeerde studies en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in onder het tabblad Onderbouwing vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2016

Laatst geautoriseerd : 05-08-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 11;126(24):2890-909. PubMed PMID: 23159553.
- Holland-Letz T, Endres HG, Biedermann S, et al. Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med*. 2007;12:105-112. PMID: 17615798.
- Nexøe J, Damsbo B, Lund JO, et al. Measurement of blood pressure, ankle blood pressure and calculation of ankle brachial index in general practice. *Fam Pract*. 2012;29(3):345-351. PMID: 22024665.
- NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden (Tweede herziening). Bartelink MEL, Elsman BHP, Oostindjer A, et al. NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2014;57(2):81.
- Nicolai SP, Kruidenier LM, Rouwet EV, et al. Ankle brachial index measurement in primary care: are we doing it right? *Br J Gen Pract*. 2009;59(563):422-427. PMID: 19520025.

Behandelstrategieën bij claudicatio intermittens bij Perifeer Arterieel Vaatlijden

Uitgangsvraag

Wat is de beste behandelstrategie bij patiënten met claudicatio intermittens ter verbetering van de loopafstand en de kwaliteit van leven?

Aanbeveling

De primaire behandeling van patiënten met claudicatio intermittens, ongeacht het niveau van de laesie, is gesuperviseerde looptraining waarbij de supervisie wordt verricht door een hiervoor voldoende geschoolde fysio- of oefentherapeut conform de KNGF richtlijn Perifeer Arterieel Vaatlijden.

Ga na of de patiënt voldoende geïnformeerd is over de verschillende behandelopties en geef zo nodig extra informatie.

Gesuperviseerde looptherapie dient vergoed te worden via de basisverzekering.

Overwegingen

Wanneer GLT wordt vergeleken met alternatieven, met name ten opzichte van invasieve interventies, geeft GLT nauwelijks tot geen complicaties en significant minder kosten. Het verschil tussen de conservatieve therapie, zoals GLT, en invasieve behandeling zoals PTA is het invasieve karakter van laatstgenoemde behandeling en de daarmee geassocieerde risico's op morbiditeit en mortaliteit (verwijzing naar module Endovasculaire behandeling). Kenmerkend voor de conservatieve behandeling is het multidimensionale karakter dat ook van invloed kan zijn op de leefstijl. Recent onderzoek laat zien dat invasieve behandelingen dit effect niet blijken te hebben van de conservatieve behandeling anderszijds. Bij een invasieve behandeling wordt er vanuit gegaan dat verbetering volgt na herstel van de circulatie. Recent onderzoek laat zien dat een invasieve behandeling geen effect heeft op leefstijlfactoren. (Cunningham, 2014) Naast de eerdergenoemde voordelen van GLT ten opzichte van een invasieve behandeling is recent aangetoond dat GLT ook de balans verbetert. Dit is zowel vanuit medisch alsook vanuit kostenperspectief een gunstig effect gezien het verhoogd valrisico in deze patiëntenpopulatie (Mockford, 2014). Daarnaast blijkt ook het cardiopulmonaal uithoudingsvermogen te verbeteren door GLT (Parmenter, 2015).

In de focusgroep en enquête gehouden voor deze richtlijn (zie aanverwant product) geven patiënten aan vaak niet voldoende informatie te krijgen over de behandeloptie GLT. Met nadruk moet ook gewezen worden op de mogelijkheid van begeleiding door een speciaal daarvoor opgeleide fysiotherapie. Informatie hierover is gewenst via verschillende kanalen: mondeling en schriftelijk, maar ook bijv. via websites.

Redenen voor de patiënt om niet te starten met gesuperviseerde looptherapie of om vroegtijdig te stoppen zijn comorbiditeit die de looptherapie belemmert, waardoor lopen onmogelijk is, financiële redenen (GLT zit niet in de basisverzekering en veel patiënten zijn niet of onvoldoende aanvullend verzekerd en kunnen fysiotherapie niet zelf betalen), pijn tijdens de therapie, langzame vooruitgang waardoor de motivatie daalt en gebrek aan tijd en/of motivatie van de patiënt.

Dit geeft eens te meer aan dat een goede begeleiding van essentieel belang is om de patiënt te motiveren en te helpen doorzetten. Het is dan ook van essentieel belang dat de patiënt begeleid wordt door een fysiotherapeut die daar speciaal voor is opgeleid conform de KNGF-richtlijn 'Symptomatisch Perifeer Arterieel Vaatlijden'. Echter, als looptherapie niet mogelijk is ten gevolgen van comorbiditeit zoals invaliderede artrose, polyneuropathie, ernstige COPD en agina pectrois), dan moeten in samenspraak met de behandelend arts andere behandelopties overwogen kunnen worden.

Patiënten vinden het belangrijk dat de zorgverlener patiëntgerichte zorg verleent, die is afgestemd op de voorkeuren, mogelijkheden en behoeften van de individuele patiënt. Gedeelde besluitvorming is daarbij belangrijk. Patiënten hebben ook aangegeven het belangrijk te vinden dat comorbiditeit wordt vastgelegd in het medisch dossier en dat behandeling en begeleiding van de verschillende aandoeningen op elkaar wordt afgestemd en periodiek geëvalueerd. Patiënten geven aan behoefte te hebben aan langdurige ondersteuning bij het volhouden van lopen en een gezonde leefstijl. Multidisciplinaire ondersteuning door de praktijkondersteuner vanuit de huisartspraktijk, de gespecialiseerde verpleegkundige of de fysiotherapeut m.b.v. een individueel zorgplan waarin de gezondheidsproblemen, behandeling, doelen en aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren staan beschreven, is gewenst. Zo kan ook aan de behoefte aan begeleiding bij het stoppen met roken tegemoet worden gekomen.

De NHG-standaard geeft een aantal handvatten voor de wensen van de patiënt. Voor deze richtlijn is niet uitgezocht of aangetoond of deze intensieve begeleiding in de tweede lijn effectief en kosteneffectief is. CVRM dient zoveel mogelijk in de eerste lijn plaats te vinden.

Naar de mening van patiënten kan secundaire preventie pas met succes worden toegepast als de patiënt zich ervan bewust is dat het om een systemische aandoening gaat, een chronische ziekte, waarvan de consequenties ook elders in het lichaam ernstig kunnen zijn. Als de klachten weg zijn, dan kan de ziekte nog altijd blijvend aanwezig zijn. Vanwege het chronische karakter van de aandoening is er bij de patiënt de behoefte om regelmatig door de specialist gezien te worden en gecontroleerd te worden op terugkerende of nieuwe vaatproblemen. Omdat, zoals ook in de inleiding al gesteld is, er geen verband bestaat tussen de ernst van de PAV en de mate en ernst van aangetaste vaattrajecten is de richtlijn werkgroep van mening dat de gewenste controle in de eerste lijn zou kunnen gebeuren.

Samenvattend blijkt dat GLT bij claudicatio intermittens wordt bemoeilijkt door drie afzonderlijke factoren:

1. GLT wordt niet vergoed vanuit de basisverzekering. Veel patiënten blijken onvoldoende aanvullend verzekerd, waardoor (een deel van) de eerste twintig behandel sessies door de patiënt zelf gefinancierd moet worden;
2. niet elke behandelend arts (huisarts of vaatchirurg) is op de hoogte van het feit dat in de meerderheid van de gevallen een conservatief traject voor claudicatio intermittens volstaat;
3. niet alle patiënten hebben voldoende voorlichting gekregen om het nut van zelf trainen in te zien of zijn hiertoe onvoldoende gemotiveerd (Popplewell, 2014).

De NICE richtlijn (2012) stelt dat alle patiënten met claudicatio intermittens allereerst een traject van gesuperviseerde looptherapie moeten krijgen en dat pas bij uitblijven van voldoende resultaat een invasieve

behandeling moet worden overwogen. Een voorwaarde is dat de fysiotherapeut die GLT aanbiedt voldoende is geschoold. Voornamelijk is ClaudicatioNet de enige organisatie waarbij fysiotherapeuten aangesloten zijn die aantoonbaar geschoold zijn. Dat neemt niet weg dat er ook fysiotherapeuten zijn die dit buiten ClaudicatioNet om kunnen aanbieden, mits werkend conform de KNGF richtlijn (2014).

BOX 1. Kernaanbevelingen KNGF betreffende GLT bij PAV

Het KNGF adviseert in haar richtlijn Perifeer Arterieel Vaatlijden om patiënten gedurende zes maanden minimaal 29 en maximaal 48 maal te behandelen gedurende 30 minuten.

Combinatietherapie (endovasculaire behandeling en aanvullend GLT)

Recent werd in een multicentrische in Nederland uitgevoerde gerandomiseerde trial aangetoond dat de combinatie van endovasculaire behandeling en gesuperviseerde looptherapie significant meer verbetering gaf in loopafstand en kwaliteit van leven na 12 maanden dan alleen gesuperviseerde looptherapie bij claudicatio intermittens. Over de kosteneffectiviteit van deze combinatietherapie kan nog geen uitspraak worden gedaan. Evenmin is het bekend wat het effect op langere termijn, d.w.z. na een jaar, is.

Op basis van tal van aspecten, zoals conditie, leeftijd, activiteitsniveau, comorbiditeit, aangedaan vaatsegment, procedurele risico's en te verwachten resultaat van de behandeling op korte en langere termijn, dient per individuele patiënt een weloverwogen keuze voor de primaire behandeling te worden gemaakt, waarbij de werkgroep van mening is dat in ieder geval bij ieder patient met CI gestart dient te worden met GLT, in het kader van leefstijl aanpassing en het verhogen van het activiteitsniveau.

Gezien de complexiteit van het ziektebeeld en de patiëntenpopulatie is verder wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk om tot evidence-based beslissingen te komen ten aanzien van de meest optimale behandeling op het niveau van de individuele patiënt met claudicatio intermittens.

Inleiding

De behandeling van patiënten met CI bestaat in de eerste plaats uit behandeling van cardiovasculaire risicofactoren zoals het voorschrijven van ATT en een statine, behandeling van hypertensie en diabetes, evenals leefstijlaanpassingen als stoppen met roken, gezonde(re) voeding, gewichtsreductie en meer bewegen conform de vigerende richtlijnen. De symptomen als mede andere aanwezige cardiovasculaire problemen en de algehele conditie kunnen worden verbeterd door het toepassen van looptherapie, met name gesuperviseerde looptherapie (GLT). Echter, deze therapie wordt niet altijd ingezet als eerste behandelekeuze. In deze module is uitgezocht wat de voor- en nadelen zijn van conservatieve therapie met daarbij de kosten meegewogen.

Conclusies

Gesuperviseerde looptherapie versus niet-gesuperviseerde looptherapie

Maximale loopafstand; GLT versus LT

Matig GRADE	GLT lijkt effectiever dan LT in het vergroten van de maximale loopafstand van patiënten claudicatio intermittens. <i>Gommans, 2014; Fokkenrood, 2013</i>
------------------------	---

Kwaliteit van leven; GLT versus LT

Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat GLT effectiever is dan LT in het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten claudicatio intermittens. <i>Bronnen (Fokkenrood, 2013)</i>
-----------------------	--

Looptherapie versus medicamenteuze behandeling

Maximale loopafstand; bewegingstherapie versus medicamenteuze behandeling

Zeer laag GRADE	Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van een klinisch relevant effect van medicamenteuze behandeling bij claudicatio intermittens. <i>Bronnen (Lane, 2014)</i>
----------------------------	---

Samenvatting literatuur

Gesuperviseerde looptherapie versus niet-gesuperviseerde looptherapie

(Resultaten)

Voor de zoekvraag: "Wat is de effectiviteit van gesuperviseerde looptherapie ten opzichte van niet gesuperviseerde therapie bij patiënten met claudicatio intermittens?" zijn twee systematische reviews geselecteerd (Fokkenrood, 2013; Gommans, 2014). Deze reviews werden geactualiseerd door op 10 oktober 2014 opnieuw in de databases Medline (OVID), Embase en Central te zoeken naar recente literatuur. Deze zoekactie leverde 70 treffers op. Op basis van titel en abstract werden acht artikelen voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werd vervolgens één RCT geïncludeerd (Guidon, 2013) en aan de review van Fokkenrood toegevoegd.

Beschrijving studies

De review van Gommans (2014) includeerde literatuur tot maart 2013 en vergeleek onder andere de effectiviteit van gesuperviseerde looptherapie (GLT) met niet gesuperviseerde oefentherapie zoals oefeningen thuis met minimale supervisie (het zogenaamde 'home-based' principe), loopadvies zonder supervisie en geen therapie bij patiënten met claudicatio intermittens (Fontaine II/Rutherford 1-3). De follow-up varieerde van zes weken tot twaalf maanden. In de review werden 28 studies met 1406 patiënten geïncludeerd. De resultaten zijn gepresenteerd als een gestandaardiseerd gemiddelde van het verschil, waarbij zowel naar verschil ten opzichte van baseline per therapiegroep is gekeken, als naar verschillen tussen de verschillende behandelgroepen.

De Cochrane review van Fokkenrood (2013) onderzocht de effectiviteit van GLT bij patiënten met claudicatio intermittens (Fontaine II/Rutherford 1 tot 3), waarbij gekeken is naar het verschil tussen GLT en LT (dat wil

zeggen beweegadvies). In de review aangevuld met de studie van Guidion 2013 zijn vijftien RCT's met daarin 1046 patiënten geïnccludeerd. De follow-up periode varieerde van een meting direct na de laatste behandeling tot zes maanden.

Resultaten

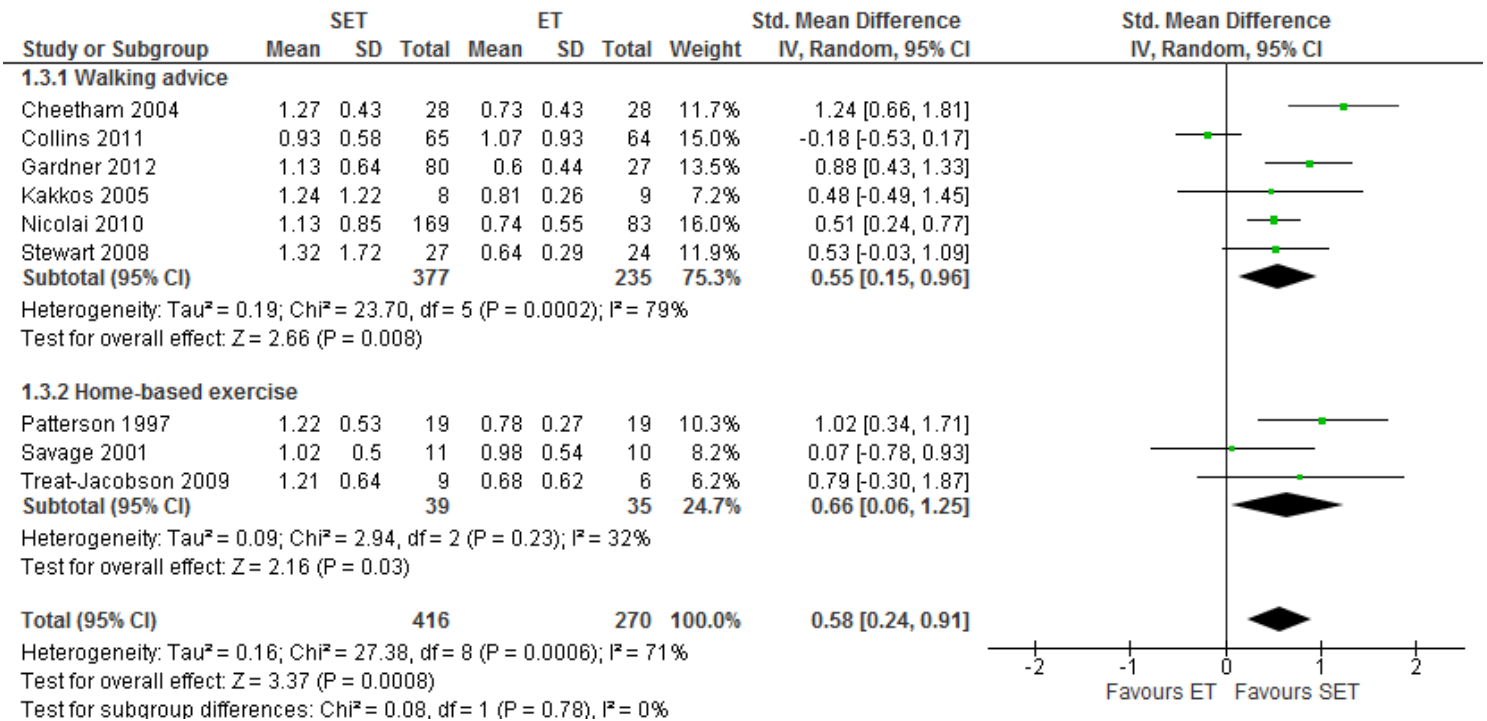
De review van Gommans evalueert bij vier therapieën het effect ten opzichte van baseline: geen therapie, loopadvies, oefeningen thuis en GLT en rapporteert daarvoor p-waardes om aan te tonen of behandeling significant verschilt van baseline of ten opzichte van de andere behandelingen. Meta-analyses met respectievelijk drie (N=43) tot acht (N=155) studies tonen aan dat de groepen zonder therapie na zes weken, drie of zes maanden geen significant verbetering in loopafstand ervaren ten opzichte van baseline. Loopadvies lijkt volgens meta-analyses met vijf (N=72) tot zes (N=236) studies ook geen significante verbetering te geven op de maximale loopafstand na zes weken of drie maanden ten opzichte van baseline. Echter, na zes maanden is een significant langere loopafstand gemeten. Dit werd uitgedrukt in een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) van 0,53; 95%BI: 0,14 tot 0,92). Volgens de publicatie van Cohen (1988) kan een SMD van 0,2 gezien worden als klein, 0,6 als gemiddeld en 0,8 als groot. Hier gaat het dus om een kleine tot gemiddelde verbetering.

Oefeningen thuis blijkt volgens een meta-analyse met vijf studies (N=80) een kleine maar significante verbetering te bewerkstelligen ten opzichte van baseline, maar na zes maanden wordt op basis van één studie (N=64) geen significante verbetering gevonden (SMD=0,10; 95%BI: -0,25 tot 0,44). Bij gesuperviseerde looptherapie is een significante verbetering op de maximale loopafstand gevonden voor alle follow-up periodes ten opzichte van baseline. Resultaten zijn gebaseerd op meta-analyses van acht (N=165) tot twintig (N=590) studies.

Een vergelijking tussen de verschillende behandelingen toonde aan dat patiënten met GLT een significant grotere verbetering laten zien op maximale loopafstand ten opzichte van geen therapie, loopadvies en oefeningen thuis na zes weken of drie maanden. Na een follow-up van zes maanden was er echter geen significant verschil in loopafstand tussen GLT of oefeningen thuis. De grootte van het effect was niet beschreven in deze review.

De Cochrane review van Fokkenrood toont op zes weken, drie, zes, negen en twaalf maanden in meta-analyses van twee (N=308) tot negen (N=686) studies dat patiënten met GLT een significant langere maximale afstand afleggen dan patiënten met LT (loopadvies of thuis oefeningen). Na zes weken is het gestandaardiseerde gemiddelde verschil 0,52 (95%BI: 0,24 tot 0,81) en na twaalf maanden 0,61 (95%BI: 0,37 tot 0,84). Figuur 1 toont een meta-analyse van de resultaten na zes maanden onder 630 patiënten. De heterogeniteit wordt met name veroorzaakt door de RCT van Collins. In een sensitiviteitsanalyse zonder deze RCT is de heterogeniteit teruggebracht naar 21% en de SMD 0,70 (95%BI: 0,47 tot 0,93).

Figuur 1 Meta-analyse waaruit blijkt dat GLT een significante verbetering geeft in de loopafstand ten opzichte van ET (combinatie van loopadvies en thuis oefeningen) en ten opzichte van loopadvies en thuis oefeningen (subgroepen).



In vier (N=245) tot zes (N=327) studies, opgenomen in de review, is kwaliteit van leven onderzocht gemeten met de SF-36. Na drie maanden gaf GLT een significante verbetering in het voordeel op het domein generieke gezondheid (SMD= 0,27; 95%-BI: 0,03 tot 0,51; I²=0%). De SMD van 0,27 kan geïnterpreteerd worden als een gemiddelde verbetering. Op de overige domeinen (pijn, vitaliteit, sociaal, emotioneel, en metaal) werd geen significant verschil tussen de behandelgroepen gemeten na drie maanden. Na zes maanden werd in een meta-analyse van vier studies (N=258) een significante verbetering gevonden in het voordeel van GLT op het domein pijn (SMD=0,25; 95%-BI: 0,00 tot 0,49; I²=0%). Dit mag gezien worden als een kleine verbetering. Op de overige domeinen (vitaliteit, sociaal, emotioneel, en mentaal) was geen significante verbetering gevonden. Eén studie (N=29) presenteerde resultaten over kwaliteit van leven na twaalf maanden. Op basis van deze kleine studie werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen GLT en looptherapie (niet-gesuperviseerd = LT).

Er werden geen uitkomsten gegeven over mortaliteit.

Kosteneffectiviteit

Vijf studies vergeleken GLT met LT. Daarvan was één studie uitgevoerd in Nederland (Spronk, 2008). Deze studie vergelijkt GLT met loopadvies en concludeerde dat GLT waarschijnlijk een kosteneffectieve behandeling is.

In de NICE richtlijn zijn de kosten en effecten van behandelstrategieën voor de gehele levensloop vergeleken: GLT gevolgd door GLT en LT gevolgd door GLT. Voor het aorto-iliacale traject gaf GLT-GLT een toename in quality adjusted life years (QUALY's) (4,447 vs. 4,355) en een toename in kosten van £217 (£4.155 vs £3.938) wat leidt tot een toegenomen incremental cost-effectiveness ratio (ICER) van £2.359 per toegenomen QALY ten opzichte van LT - GLT. Een ICER geeft de incrementele kostenverhoging weer per toegenomen eenheid van de uitkomstmaat.

In het femoropopliteale traject gaf de GLT-GLT strategie een gelijke toename in QALY (0,092) en kosten (£217), wat eveneens leidde tot een ICER van £2.359 per toegenomen QALY. Een andere analyse vond dat GLT een toename in QALY's en kosten opleverde, wat een ICER tussen de £711- £1.608 per toegenomen QALY inhoudt.

Lee et al. vond ook een toegenomen maar acceptabele ICT (£1.780) voor GLT. Echter, Reynolds vond een aanzienlijk hogere ICER van \$24.070 voor GLT versus LT.

Uitgaande van deze studies lijkt GLT een kosteneffectieve behandeling ten opzichte van LT. Deze conclusies kan ook worden getrokken op basis van analyse berustend op Nederlandse data. Echter, de follow-up duur van deze studies was slechts één jaar en mist zodoende langdurige therapietrouw.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat maximale loopafstand is met één niveau verlaagd naar bewijskracht matig. De bewijskracht is verlaagd vanwege de methodologische beperkingen (geen of onduidelijke blindering van de allocatie van de behandeling, geen blindering van de behandeling voor de patiënt, behandelaar of uitkomstbeoordelaar, en uitval van studiedeelnemers) in de geïnccludeerde studies. Andere eigenschappen van de resultaten gaven geen aanleiding om de bewijskracht te verlagen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met twee niveaus verlaagd naar bewijskracht laag. Dit is gedaan gezien de beperkingen in de studieopzet van de geïnccludeerde studies (geen of onduidelijke blindering van de allocatie van de behandeling, geen blindering van de behandeling voor de patiënt, behandelaar of uitkomstbeoordelaar, en uitval van studiedeelnemers) en het geringe aantal patiënten dat werd onderzocht (imprecisie).

Looptherapie versus medicamenteuze behandeling

(Resultaten)

Voor de zoekvraag: "Wat is de effectiviteit van (gesuperviseerde) looptherapie ten opzichte van een medicamenteuze behandeling bij patiënten met claudicatio intermittens?" is één systematische reviews geselecteerd (Lane, 2014). Er werden geen aanvullende RCT's gevonden die aan de inclusiecriteria voldoen.

De Cochrane review van Lane (2014) onderzocht de effectiviteit van oefentherapie, (waaronder gesuperviseerd looptherapie), ten opzichte van placebo, gebruikelijke zorg of een medicamenteuze therapie. De review includeerde 30 studies met daarin 1822 patiënten waarvan er vier een vergelijking maakten tussen looptherapie en een medicamenteuze behandeling (pentoxifylline, iloprost, acetylcysteïne in combinatie met dipyridamol (ASA/DIP) en vitamine E). Eén studie, (N=30) vond dat patiënten met GLT na dertien weken een 66% langer loopafstand konden afleggen dan op baseline. De groep met pentoxifylline (800mg) kon een 88% langere loopafstand afleggen. Er was geen significant verschil tussen de behandelopties. Er zijn geen aan de interventie gebonden bijwerkingen gerapporteerd. Uit de vergelijking tussen iloprost en ET (N=24) bleek een niet significant verschil in loopafstand (95%-BI: -83,80 tot 477,40) tussen beide behandelopties. Bijwerkingen zijn niet gerapporteerd. In de vergelijking met ASA/DIP of Vitamine E zijn geen geselecteerde uitkomsten gepresenteerd. Geen van de studies rapporteerde resultaten op kwaliteit van leven.

Kosteneffectiviteit

Er zijn geen resultaten gevonden over kosteneffectiviteit voor de vergelijking tussen (gesuperviseerde) looptherapie en medicamenteuze therapie.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat maximale loopafstand; (G)LT versus medicamenteuze behandeling is met drie niveaus verlaagd naar bewijskracht zeer laag. De bewijskracht is met één niveau verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (geen of onduidelijke blinding van de allocatie van de behandeling en randomisatie). Daarnaast is de bewijskracht met twee niveaus verlaagd vanwege het geringe aantal patiënten in de analyses (imprecisie).

Gesuperviseerde looptherapie versus invasieve methoden

Kosteneffectiviteit

Zes studies hebben de kosteneffectiviteit van looptherapie vergeleken met revascularisatie. Van de zes had één studie de kosteneffectiviteit van GLT met percutane angioplastiek (PTA) vergeleken voor de Nederlandse situatie (Spronk, 2008). Deze studie, gebaseerd op de CETAC trial had een tijdshorizon van één jaar en ging uit van het maatschappelijke perspectief. Spronk et al. concludeert dat de kleine toename in QALY's als gevolg van PTA met het plaatsen van selectieve stents zich niet verhoudt tot de hogere behandelkosten (ICER: €231.800 per gewonnen QALY). Daarentegen een andere studie die de levenslange kosteneffectiviteit middels een beslismodel berekend heeft voor de Amerikaanse situatie (gebaseerd op Nederlandse data waaronder de Dutch Iliac stent trial studie), concludeert dat PTA effectiever is dan GLT en dat de ICER acceptabel is (\$38.000/QALY). Verder concludeerde deze studie ook dat de kleine gezondheidswinst dankzij een bypass bij CI niet in verhouding staat tot de extra kosten.

Mazari vergeleek drie strategieën bij patiënten met CI (GLT, PTA en GLT+PTA) en concludeerde dat GLT de meest kosteneffectieve therapie is voor CI. Daarbij was PTA in combinatie met GLT meer kosteneffectief dan PTA alleen. Onderzoekers van de NICE richtlijn onderzochten middels een beslismodel de kosteneffectiviteit van dertien behandelstrategieën waarbij de volgende behandelingen gecombineerd werden: GLT, LT, PTA selectieve stents en PTA primaire stents. In deze studie bleek GLT, gevolgd door PTA selectieve stents, de meest kosteneffectieve strategie voor patiënten met aanhoudende of toenemende CI in het aorto-illicale en femoro-popliteale traject. Reynolds berekende de kosteneffectiviteit van GLT op basis van de CLEVER trial, toepassing van stents en optimale medische zorg gebruikmakende van een beslismodel met een tijdshorizon van vijf jaar. Het gebruik van stents leidde tot hogere QALY's maar ook tot hogere kosten resulterend tot in een onacceptabele ICER (\$122.600/QALY) wanneer een drempelwaarde van \$30.000 gebruikt wordt.

Treesak vond een grotere toename in absolute- en claudicatio afstand bij patiënten met GLT ten opzichte van PTA. Daarnaast was GLT ook goedkoper (\$4.968 versus \$9.303) met als gevolg dat PTA werd gedomineerd door GLT.

Alles tezamen lijkt revascularisatie meer QALY's op te leveren maar tegen hogere kosten. De studies gaven inconsistente resultaten over de incrementele kosten per QALY. De Nederlandse studie concludeerde dat de kleine QALY-winst van PTA met selectieve stentplaatsing niet tegen de initiële hogere kosten opweegt. Deze

studie had wel een tijdshorizon van één jaar en was gebaseerd op een RCT uitgevoerd in een ziekenhuis met strikte toelatingsvoorwaarden.

Uitgaande van deze studies lijkt GLT een kosteneffectieve behandeling te zijn ten opzichte van LT. Deze conclusie kan ook worden getrokken op basis van de studie die gebaseerd is op Nederlandse data. Echter, de follow-up duur van deze studies was slechts één jaar en langdurige therapietrouw is niet gemodelleerd.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de drie zoekvragen:

1) Wat is de effectiviteit van gesuperviseerde looptherapie ten opzichte van niet-gesuperviseerde therapie bij patiënten met claudicatio intermittens?

P: Patiënten met claudicatio intermittens

I: Gesuperviseerde looptherapie

C: Niet-gesuperviseerde therapie zoals loopadvies of thuis oefeningen

O: Loopafstand, kwaliteit van leven, (primaire uitkomst) en kosteneffectiviteit

2) Wat is de effectiviteit van (gesuperviseerde) looptherapie ten opzichte van een medicamenteuze behandeling bij patiënten met claudicatio intermittens?

P: Patiënten met claudicatio intermittens

I: (gesuperviseerde) looptherapie

C: Medicamenteuze therapie

O: Loopafstand, kwaliteit van leven, (primaire uitkomst) en kosteneffectiviteit.

3) Wat is de effectiviteit van (gesuperviseerde) looptherapie ten opzichte van invasieve (endovasculaire of operatieve) behandelingen bij patiënten met claudicatio intermittens?

P: Patiënten met claudicatio intermittens;

I: (gesuperviseerde) looptherapie;

C: Invasieve behandelingen zoals PTA, stents, of bypass;

O: Loopafstand, kwaliteit van leven (primaire uitkomst) en kosteneffectiviteit.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep acht de maximale loopafstand en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en kosteneffectiviteit voor de besluitvorming een belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt: maximale loopafstand in meters, kwaliteit van leven gemeten met de SF-36 en andere gevalideerde lijsten, complicaties (alle gerapporteerde complicaties) en overlijden.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews voor de verschillende vraagstellingen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 22 treffers op. Reviews werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews waarin de effectiviteit van (gesuperviseerde) looptherapie is onderzocht ten opzichte van geen of ander soortige therapieën bij patiënten met claudicatio intermittens, op het gebied van loopafstand, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid of lichamelijk functioneren en kosten. Reviews waarin een subpopulatie binnen patiënten met claudicatio intermittens werd onderscheiden, zoals patiënten met diabetes, zijn geëxcludeerd voor deze vraag. Reviews waren relevant wanneer de zoekstrategie was uitgevoerd in tenminste twee biomedische databases, het selectieproces en data-analyse transparant was gerapporteerd en systematische was uitgevoerd. De methodologische kwaliteit van de review is vervolgens beoordeeld volgens de AMSTAR checklist (Shea, 2007).

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vijf systematische reviews voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werd vervolgens één review geëxcludeerd (zie exclusietabel) en vier reviews definitief geselecteerd voor drie onderzoeksvragen.

De zoekstrategie, selectiecriteria en selectieproces voor de uitkomsten over kosteneffectiviteit zijn beschreven in de appendix.

Drie systematische reviews (Fokkenrood, 2013; Gommans, 2014; Lane, 2014) zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Wanneer de zoekstrategie voor 2014 is uitgevoerd werd de review geüpdate met een zoekactie naar RCT's gepubliceerd na de zoekdatum. De evidence tabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u onder het tabblad Onderbouwing vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2016

Laatst geautoriseerd : 05-08-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Second ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.
- Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. 23;8:CD005263. PMID: 23970372.
- Cunningham MA, Swanson V, Pappas E, O'Carroll RE, Holdsworth RJ. Illness beliefs and walking behavior after revascularization for intermittent claudication: a qualitative study. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014;34(3):195-201. PMID: 24603143.
- Gommans LN, Saarloos R, Scheltinga MR, et al. Editor's choice--The effect of supervision on walking distance in patients with intermittent claudication: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014. 48(2):169-184. PMID: 24928167.
- Guidon M, McGee H. One-year effect of a supervised exercise programme on functional capacity and quality of life in peripheral arterial disease. *Disabil Rehabil.* 2013. 35(5):397-404. PMID: 22804715.
- Lane R, Ellis B, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. 18;7:CD000990.

PMID: 25037027.

KNGF-richtlijn Symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden. A.H.H. Merry. J.A.W. Teijink. M.W.A. Jongert. A. Poelgeest. S.S.E.M. van der Voort. 2014.

Mazari FAK, Khan JA, Carradice D, et al. Economic analysis of a randomized trial of percutaneous angioplasty, supervised exercise or combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. *Br J Surg* 2013; 100: 1172-1179.

Mockford KA, Mazari FA, Jordan AR, Vanicek N, Chetter IC, Coughlin PA. Computerized dynamic posturography in the objective assessment of balance in patients with intermittent claudication. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(2):182-90. PMID: 20889294.

Parmenter BJ, Dieberg G, Smart NA. Exercise training for management of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(2):231-44. PMID: 25230780.

Popplewell MA, Bradbury AW. Why do health systems not fund supervised exercise programmes for intermittent claudication? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014 Dec;48(6):608-10. PMID: 25176619

Reynolds MR, Apruzzese P, Galper BZ, et al. Cost-effectiveness of supervised exercise, stenting, and optimal medical care for claudication: results from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) trial. *J Am Heart Assoc*. 2014 11;3(6):e001233. PMID: 25389284.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 15;7:10. PMID: 17302989.

Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT et al. Cost-effectiveness of endovascular revascularization compared to supervised hospital-based exercise training in patients with intermittent claudication: A randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2008; 48: 1472-1480.

Treesak C, Kasemsup V, Treat-Jacobson D, et al. Cost-effectiveness of exercise training to improve claudication symptoms in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2004; 9: 279-285.

Endovasculaire behandelingen in het femoropopliteale traject bij Perifeer Arterieel Vaatlijden

Uitgangsvraag

Wat is de meest kosteneffectieve strategie bij de behandeling in het femoropopliteale traject van patiënten met claudicatio intermittens?

Aanbeveling

Bij een endovasculaire behandeling in het femoropopliteale traject wordt het routinematig plaatsen van een stent (bare metal, gecovered of drug-eluting) niet aanbevolen. Voor het gebruik van een drug-eluting balloon voor de PTA is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit.

Overwegingen

Wanneer GLT onvoldoende resultaat heeft opgeleverd kan een endovasculaire behandeling of voortzetting van GLT overwogen worden. De literatuur toont aan dat het gebruik van primaire stents of een DEB in het femoropopliteale segment bij patiënten met claudicatio intermittens geen bewezen toegevoegde waarde heeft voor de loopafstand. De kosteneffectiviteitsevaluatie geeft één resultaat dat een DEB effectiever is en goedkoper. Echter, in de Nederlandse situatie is toepassing van DEB juist duurder. Daarbij werden de effectiviteitsmeting ook gedaan zonder klinische eindpunten zoals de loopafstand. Voor binary restenose en patency worden er echter wel voordelen gerapporteerd. De studies die hiernaar hebben gekeken hebben meestal een kleine patiëntenpopulatie, een klinisch minder relevant eindpunt zoals amputatie bij claudicatio intermittens, korte follow-up en industrie sponsoring en industrie datamanagement. Door niet primair drug-eluting stents of drug-eluting ballonnen te gebruiken wordt de patiënt echter niet suboptimaal behandeld. Van drug-eluting stents en drug-eluting ballonnen in het femoropopliteale segment zijn geen nadelige effecten, anders dan die van bare metal stents of standaard ballonnen bekend.

Patiënten geven aan behoefte te hebben aan informatie over de behandelingen: over mogelijke complicaties en over het verwachte resultaat. Met name ook over de mogelijkheid dat een behandeling soms geen goed resultaat oplevert en over wat er mis kan gaan (de risico's). Eerlijke informatie aan de patiënt maakt gedeelde besluitvorming mogelijk en bereidt de patiënt erop voor dat het resultaat soms kan tegenvallen.

Per behandelmogelijkheid geeft de zorgverlener informatie over:

- de effectiviteit/verwacht resultaat op korte en lange termijn;
- mogelijke complicaties en bijwerkingen;
- voor- en nadelen van de behandeling;
- nazorg;
- met wie contact opgenomen kan worden bij (spoedeisende) vragen tijdens en na kantooruren.

Informatie hierover is gewenst via verschillende kanalen: mondeling en schriftelijk, maar ook bijv. via websites.

Tevens is het belangrijk de patiënt te informeren over het belang van looptraining, het structureel inpassen van looptraining in zijn/haar leven, óók na het ondergaan van een ingreep.

Inleiding

Het doel van de behandeling bij patiënten met claudicatio intermittens is het verbeteren van de loopafstand. Hoewel er verschillende methoden zijn om de verbetering van de loopafstand te objectiveren blijft de beleving van de verbetering en de gewenste loopafstandsverbetering individueel bepaald. De behandeling moet hierop afgestemd zijn.

Patiënten met CI zijn primair gebaat bij leefstijlinterventies, zoals stoppen met roken, gewichtsafname en het vergroten van de fysieke activiteit (NHG-standaard, NICE richtlijn). Voor een deel van de patiënten geeft dit onvoldoende verbetering van de klachten. Een aanvullende behandeling kan endovasculair zijn zoals een percutane transluminale angioplastiek (PTA) met of zonder het plaatsen van een stent. Echter het primair plaatsen van een stent om betere uitkomst te verkrijgen is niet eenduidig en wordt verschillend toegepast.

Conclusies

BMS versus PTA

Kwaliteit van leven

Zeer laag GRADE	Een verschil in de kwaliteit van leven tussen het toepassen van een BMS stent en PTA kon niet worden aangetoond nog worden uitgesloten. Dit is vastgesteld op basis van literatuur met zeer lage bewijskracht. <i>Bronnen (Jens, 2014; Sabeti, 2007; Laird, 2010)</i>
----------------------------	--

Loopafstand

Zeer laag GRADE	De bewijskracht van de literatuur is zeer laag en kan niet uitsluiten dan wel aantonen dat de toepassing van een stent in het femoropopliteale traject de loopafstand verbetert ten opzichte van de toepassing van een PTA alleen. <i>Bronnen (Jens, 2014; Dick, 2009; Krankenberg, 2007; Laird, 2010; Schillinger, 2006)</i>
----------------------------	--

Restenose

Matig GRADE	Er is redelijk vertrouwen dat de toepassing van een stent in het femoropopliteale traject leidt tot 19% tot 34% minder restenose dan bij de toepassing van PTA bij patiënten met perifeer vaatlijden. <i>Bronnen (Jens, 2014; Greenberg, 2004; Dick, 2009; Brancaccio, 2012; Schillinger, 2006; Krankenberg, 2007; Becquemin, 2003; Zdanowski, 1999; Chalmers, 2013; Rastan, 2013)</i>
--------------------	---

Amputatie

Zeer laag GRADE	<p>Het is niet duidelijk of de toepassing van een stent of PTA in het femoropopliteale traject het risico op amputaties vermindert. Dit is vastgesteld op basis van literatuur met zeer lage bewijskracht.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Grenacher, 2004; Becquemin, 2003; Cejna, 2001; Schillinger, 2006 FII-FIV; Greenberg, 2004; Saxon, 2008; Krankenberg, 2007; Chalmers, 2013; Rastan, 2013)</i></p>
----------------------------	--

DES versus PTA

Er zijn geen uitkomsten over kwaliteit van leven of restenose.

Loopafstand

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het toepassen van DES of PTA een gelijk effect hebben op de loopafstand binnen een jaar bij patiënten met PAV met klachten ten gevolge van vaatlijden in het in het femoropopliteale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Dake, 2011; Dake, 2013)</i></p>
----------------------------	--

Amputatie

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het risico op een amputatie hoger is na de toepassing van een DES ten opzichte van PTA bij patiënten met PAV in het femoropopliteale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Dake, 2011; Dake, 2013)</i></p>
----------------------------	--

DEB versus PTA

Er zijn geen uitkomsten over kwaliteit van leven.

Loopafstand

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat DEB en PTA een gelijk effect hebben op de loopafstand bij patiënten met PAV in het femoropopliteale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Scheindert, 2014)</i></p>
----------------------------	---

Restenose

Matig GRADE	<p>Er is redelijk vertrouwen dat het risico op binaire restenose binnen zes maanden meer dan twee keer zo klein is na de toepassing van een DEB ten opzichte van PTA bij patiënten met PAV in het femoropopliteale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Werk, 2008; Werk, 2012; Scheindert, 2014)</i></p>
------------------------	--

Amputatie

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het risico op een amputatie hoger is na de toepassing van een DEB ten opzichte van PTA bij patiënten met PAV in het femoropopliteale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Werk, 2008; Werk, 2012; Tepe, 2008; Scheindert, 2014; Fanelli, 2014)</i></p>
------------------------	---

DES versus BMS

Er zijn geen uitkomsten over kwaliteit van leven of loopafstand.

Restenose

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer beperkte aanwijzingen dat een DES en een BMS een gelijk effect hebben op het risico op restenose bij patiënten met PAV in het femoropopliteale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Duda, 2006; Lammer, 2013)</i></p>
------------------------	--

Amputatie

Zeer laag GRADE	<p>Het is niet duidelijk of de toepassing van dat een DES of een BMS het risico op amputaties vermindert bij patiënten met PAV in het femoropopliteale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Lammer, 2013)</i></p>
------------------------	--

Samenvatting literatuur*Beschrijving studies*

De review includeerde 30 publicaties waarin 23 RCT's werden beschreven. De update van de literatuur voegde daar nog twee RCT's aan toe (Scheinert, 2015; Rosenfield, 2015) en twee publicaties van reeds geïnccludeerde RCT's waarin additionele uitkomsten werden gepresenteerd (Fanelli, 2014; Lammer, 2015).

Vijftien RCT's (twintig publicaties; 2.156 patiënten) vergeleken PTA in combinatie met een BMS ten opzichte van PTA alleen. Eén RCT (twee publicaties; 474 patiënten) vergeleek een DES versus PTA. Zes RCT's (867 patiënten) vergeleken een DEB versus PTA. Vier RCT's (acht publicaties; 354 patiënten) vergeleken een BMS versus een DES.

De RCT's includeerden gezamenlijk 3.487 patiënten die CI (gemiddeld aandeel 85%) danwel KI (gemiddeld aandeel 15%) hadden (het totaal aantal patiënten wijkt af doordat sommige studiearmen voor meerdere vergelijkingen zijn gebruikt). De gemiddelde leeftijd lag tussen de 66 en 73 jaar met een aandeel mannen tussen de 44% en 82%. In twee RCT's hadden geen van de patiënten diabetes, terwijl dit aandeel voor de overige RCT's tussen de 12% en 48% lag. Uitkomsten zijn gerapporteerd op het gebied van loopafstand, kwaliteit van leven, restenosis, (revascularisatie) en amputaties.

*Resultaten*BMS versus PTA

De resultaten zijn in de primaire publicaties op heterogene wijze gepresenteerd en uitkomsten op verschillende

momenten gemeten. De heterogeniteit beperkte de mogelijkheid om een meta-analyse uit te voeren, behalve voor de uitkomsten restenose en amputatie .

Kwaliteit van leven is gemeten in twee RCT's. Sabeti et al. (2007) gebruikten hiervoor de SF-36 na zes en twaalf maanden. Laird et al. (2012) gebruikten de SF-8 na twaalf en 36 maanden. De uitkomsten waren voor beide groepen vrijwel gelijk; er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de twee behandelgroepen.

Vier RCT's beschreven het effect van BMS op de loopafstand (Dick, 2009; Krankenberg, 2007; Laird, 2010; Schillinger, 2006). Dit werd onderzocht op een loopband na zes, twaalf en 24 maanden. Na twaalf maanden vond de RCT van Krankenberg een statistisch significante verbetering in het voordeel van de PTA-groep. Echter, Schillinger et al. (2006) vonden op hetzelfde meetmoment een verbetering in het voordeel van de BMS-groep. Twee RCT's gebruikten een vragenlijst om de loopafstand te onderzoeken. Dick et al. (2009) vonden een significant voordeel voor de BMS-groep na zes en twaalf maanden, terwijl Laird et al. (2010) een grotere loopafstand vonden na 24 en 36 maanden in de PTA-groep.

Restenose is in meta-analyses met een fixed-effects model met 175 tot 675 patiënten onderzocht na drie, zes en twaalf maanden. Patiënten in de BMS-groep hadden statistisch significant minder restenose dan patiënten in de PTA-groep. Na zes maanden was het relatieve risico op restenose gemiddeld $RR=0,43$ (95%-BI: 0,28 tot 0,66; $I^2=6\%$) en na twaalf maanden $RR=0,81$ (95%-BI: 0,67 tot 0,98; $I^2=38\%$). Met andere woorden, na zes maanden was het risico op restenose 54% lager na BMS ten opzichte van PTA, en na twaalf maanden 19% lager. Echter, wanneer een random-effects model wordt gebruikt zijn de resultaten van de meta-analyses na drie en twaalf maanden niet langer statistisch significant verschillend.

Het risico op amputatie is in meta-analyses met 248 tot 530 patiënten onderzocht. Hieruit blijkt dat er na één en na twaalf maanden geen statistisch significant verschil is in minor, major of in totaal aantal amputaties, waarbij de richting van het effect wisselend is. Het gepoolde resultaat voor minor en totaal aantal amputaties geeft aan dat dit type amputaties minder voorkomen in BMS-groep (bijvoorbeeld totaal aantal amputaties na één maand: $RR=0,40$; 95%-BI 0,13 tot 1,25; $I^2=0\%$) terwijl het aantal grote amputaties juist 34% minder voorkwam in de PTA-groep (aantal grote amputaties na één maand: $RR=1,34$; 95%-BI 0,09 tot 19,58; $I^2=33\%$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met drie niveaus verlaagd gezien het feit dat de toewijzing van de interventie niet was geblindeerd voor de patiënt of behandelaar en het geringe aantal patiënten/onderzoeksgegevens (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat loopafstand is met drie niveaus verlaagd gezien het feit dat de toewijzing van de interventie niet was geblindeerd voor de patiënt of behandelaar, de tegenstrijdige resultaten zowel in het voordeel van de BMS als de PTA-groep en het geringe aantal patiënten/onderzoeksgegevens (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat restenose is met één niveau verlaagd omdat er niet voor alle meetmomenten een klinische relevant effect is gevonden. Er is niet afgetrokken voor studiebeperkingen omdat blinding van de patiënt of behandelaar op de uitkomst een zeer beperkte rol speelt.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat amputatie is met drie niveaus verlaagd vanwege de tegenstrijdige effecten die gevonden zijn (inconsistentie) en het niet significante resultaat dat zowel een klinisch relevant effect voor de BS-groep aangeeft als een klinisch relevant effect voor de PTA-groep (inconsistentie). De bewijskracht is niet verlaagd voor studiebeperkingen omdat blinding van de patiënt of behandelaar op de uitkomst een zeer beperkte rol speelt.

DES versus PTA

Eén RCT (Dake, 2011; Dake, 2013) met daarin 411 patiënten onderzocht het verschil in effectiviteit tussen een DES en PTA. Daarin zijn geen uitkomsten op het gebied van kwaliteit van leven onderzocht. Een PTA werd uitgevoerd bij 238 patiënten, welke in 120 gevallen niet succesvol was. Deze patiënten werden na randomisatie verdeeld over BMS; n=59 of DES; n=61.

De loopafstand is gemeten met een vragenlijst. Na twaalf maanden was de gemiddelde loopafstand in de DES-groep 58,8% toegenomen en in de PTA-groep 57,7%. Dit verschil is niet statistisch significant (gemiddeld verschil = -0,1; 95% BI van -100 tot 100%). Patency was significant beter in de primaire DES groep (83,1% versus 32,8% in de PTA-groep). Hierbij waren de 120 patiënten met een niet geslaagde PTA meegerekend als een onsuccesvolle patency. Wanneer de groep met niet geslaagde PTA werd uitgesloten van de analyse bleef het verschil significant in het voordeel van de DES groep (patency PTA groep = 65.3%) Het gemiddelde verschil was 50,3% in het voordeel van de DES groep (95% BI 42,7 tot 57,8%).

Na twaalf maanden is het aantal minor en major amputaties vergeleken. Een minor amputatie kwam voor bij één van 219 patiënten met een DES en kwam niet voor onder de 221 patiënten met PTA. Het leidde tot een niet significant verschil in het voordeel van de PTA-groep (RR=3,03; 95%-BI: 0,12 tot 73,91).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor loopafstand en amputaties is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet en het geringe aantal events (n=1) (imprecisie).

DEB versus PTA

Zes RCT's onderzochten de vergelijking tussen een DEB en PTA. Geen van de RCT's onderzocht het effect op kwaliteit van leven. Eén RCT onderzocht loopafstand in een vragenlijst (Scheindert, 2014). Daarin werd geen verschil gevonden op deze uitkomstmaat na zes, twaalf of 24 maanden.

In een meta-analyse met 223 patiënten werd binaire-restenose na zes maanden onderzocht. Hieruit bleek een significant lager risico op restenose in het voordeel van de DEB-groep (RR=0,37; 95%-BI: 0,23 tot 0,61; $I^2=0\%$). Amputaties werden onderzocht in meta-analyses met 176 tot 648 patiënten. Na zes maanden waren in totaal vier amputaties uitgevoerd (driemaal na DEB en eenmaal na PTA). Na twaalf maanden moesten 3/398 patiënten behandeld met DEB een amputatie ondergaan en 3/250 na PTA. De verschillen waren niet significant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor kwaliteit van leven, loopafstand en amputaties is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet en het geringe aantal patiënten (imprecisie) waarbij er geen klinisch relevante verschillen zijn aangetoond of konden worden uitgesloten. De bewijskracht voor restenose is met één niveau verlaagd omdat er geen klinische relevant verschillen zijn aangetoond of konden worden uitgesloten.

DEB versus BMS

De effectiviteit van de DEB is vergeleken met de toepassing van BMS in vier RCT's waarvan de resultaten in zeven publicaties zijn beschreven. Geen van de RCT's onderzocht het effect op de kwaliteit van leven of de loopafstand.

Binaire restenose (restenose van >50%) werd gemeten na zes, negen, twaalf, achttien en 24 maanden. De richting van effect schommelde in beide richtingen. Op geen van de meetmomenten werd een statistisch significant effect in het voordeel van één van beide toepassingen gevonden.

Het aantal amputaties werd slechts beschreven in één studie na een follow-up periode van een maand. In deze periode waren er geen amputaties voorgevallen en kon geen verschil in effect worden bepaald.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor restenose is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet, heterogene resultaten (inconsistentie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor amputaties is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Kosteneffectiviteit

Hunink et al. (1995) onderzochten met behulp van een beslismodel de kosteneffectiviteit van PTA en bypass bij patiënten met CI en KI voor de Amerikaanse situatie. Daaruit bleek dat PTA de initiële therapie zou moeten zijn. Muradin et al. (2001) maakten dezelfde vergelijking en concludeerden dat in de Amerikaanse context een initiële behandeling met PTA meer kosteneffectief is.

Gebruikmakend van een beslismodel werd in de NICE-richtlijn de levenslange kosteneffectiviteit van dertien behandelmogelijkheden waaronder primair en selectief geplaatste stents berekend. Hieruit bleek dat een primaire stentplaatsing minder effectief is en gepaard gaat met hogere kosten vergeleken met selectieve stentplaatsing.

Simpson et al. (2014) hebben een economische evaluatie uitgevoerd, uitgaande van het NHS perspectief, waarin de levenslange kosteneffectiviteit van (drug eluting) stents en ballonen zijn onderzocht. De DEB (paclitaxel) was het meest effectief op de uitkomst doorgankelijkheid en terugkeer van symptomen ten opzichte van de andere behandelingen. Daarnaast waren de totale kosten van een DEB (paclitaxel) ook lager vergeleken met de meeste andere strategieën. De procedurekosten van de drug eluting balloon vergeleken met de goedkoopste procedure waren £410 hoger. Zij concludeerden dat toepassing van een DEB (paclitaxel) de meest gewenste therapie zal zijn aangezien het de hoogste levenslange effectiviteit (6,120 QALY) heeft tegen de laagste levenslange kosten (£12.668).

Alles bij elkaar lijkt PTA een gewenste eerste keuze ten opzichte van een bypass. PTA met selectieve stents mag gezien worden als kosteneffectief tegenover primaire/routinematige stentplaatsing. Van de verschillende endovasculaire behandelingen lijkt een DEB met paclitaxel een goede optie. Let wel op, deze resultaten zijn

afkomstig van slechts één studie niet rekening houdend met de Nederlandse kosten en effectiviteit. Onlangs verschenen twee RCT's waarin werd geconcludeerd dat, ofschoon de restenose graad bij de DEB lager was, de functionele uitkomstmaten (loopafstand en kwaliteit van leven) niet verschillend waren (Tepe, 2015; Rosenfeld, 2015). Vooral nog is er geen reden om over te stappen op DEB bij een PTA als behandeling van een eerste stenose.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is uit gegaan van een systematische review welke is aangevuld met een update van de literatuur om de volgende wetenschappelijke vraagstelling te beantwoorden:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van endovasculaire behandelingen bij patiënten geïndiceerd voor een endovasculaire behandeling van een laesie in het femoropopliteale traject?

- P: Patiënten geïndiceerd voor een endovasculaire behandeling in het femoropopliteale traject
I: Endovasculaire behandelingen (percutane transluminale angioplastiek (PTA), bare metal stent (BMS), drug eluting stent (DES), drug eluting balloon (DEB))
C: Alternatieve therapie
O: Loopafstand, kwaliteit van leven, restenose/revascularisatie en kosteneffectiviteit. Behoud van het been/amputatie is meegenomen als secundaire uitkomstmaat.

Relevante uitkomstmaten

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

Zoeken en selecteren (Methode)

Er is uitgegaan van een recent gepubliceerde systematische review van hoge kwaliteit die antwoord geeft op de onderzoeksvraag en waarbij GRADE methodiek is toegepast. Deze review is op 11 februari 2015 geüpdatet volgens de originele zoekstrategie door te zoeken in de databases Medline (OVID) en Embase. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

De literatuurzoekactie leverde 385 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de selectiecriteria zoals beschreven in de review die de basis vormt van deze uitgangsvraag: RCT's waarin patiënten met PAV, zowel CI of KI, werden behandeld voor vaatlijden boven de knie; het femoropopliteale traject. De volgende vergelijkingen zijn geïnccludeerd 1) BMS versus PTA, 2) DES versus PTA, 3) DEB versus PTA, of 4) DES versus een BMS. Uitkomsten werden beoordeeld op het gebied van kwaliteit van leven, loopafstand, vasculaire laesie (restenose, revascularisatie) en amputatie.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie zeven studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens vier studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en drie studies definitief geselecteerd. Eén extra studie die wel aan de inclusiecriteria voldeed maar niet werd geïdentificeerd in de zoekactie werd toegevoegd door de werkgroep.

(Resultaten)

Naast de systematische review van Jens et al. zijn drie additionele onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabellen hiervan en de beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in onder het tabblad Onderbouwing vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2016

Laatst geautoriseerd : 05-08-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(5):495-504. PubMed PMID: 21953370.
- Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. PTX Investigators. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(24):2417-27. PubMed PMID:23583245.
- Dick P, Wallner H, Sabeti S, et al. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(7):1090-5. doi: 10.1002/ccd.22128. PubMed PMID: 19859954.
- Fanelli F, Cannavale A. Endovascular treatment of infrapopliteal arteries: Angioplasty vs stent in the drug-eluting era. *Eur Radiol* 2014;24(4):793-8.
- Jens S, Conijn AP, Koelemay MJ, et al. Randomized trials for endovascular treatment of infrainguinal arterial disease: systematic review and meta-analysis (Part 1: Above the knee). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(5):524-35. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.02.011. Epub 2014 Mar 20. Review. PubMed PMID: 24656874.
- Hunink MGM, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF, De Vries J, Harrington DP. Revascularization for femoropopliteal disease: A decision and cost- effectiveness analysis. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 165-171.
- Krankenbergh H, Schlüter M, Steinkamp HJ, et al. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST). *Circulation.* 2007 Jul 17;116(3):285-92. Epub 2007 Jun 25. PubMed PMID: 17592075.
- Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, et al. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial. *J Endovasc Ther.* 2012;19(1):1-9. doi: 10.1583/11-3627.1. PubMed PMID: 22313193.
- Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, et al.; RESILIENT Investigators. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(3):267-76. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.903468. Epub 2010 May 18. PubMed PMID: 20484101.
- Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, et al. Sustained benefit at 2 years for covered stents versus bare-metal stents in long SFA lesions: the VIASTAR trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(1):25-32. PMID: 25472936.
- Muradin GSR, Hunink MGM. Cost and patency rate targets for the development of endovascular devices to treat femoropopliteal arterial disease. *Radiology* 2001; 218: 464-469.
- Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(2):145-53. PMID: 26106946.
- Sabeti S, Czerwenka-Wenkstetten A, Dick P, et al. Quality of life after balloon angioplasty versus stent implantation in the superficial femoral artery: findings from a randomized controlled trial. *J Endovasc Ther.* 2007;14(4):431-7. PubMed PMID: 17696615.
- Scheinert D, Schulte KL, Zeller T, et al. Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial. *J Endovasc Ther.* 2015;22(1):14-21. PMID: 25775674.

Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med.* 2006;354(18):1879-88. PubMed PMID: 16672699.

Simpson EL, Kearns B, Stevenson MD, Cantrell AJ, Littlewood C, Michaels JA. Enhancements to angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: Systematic review, cost-effectiveness assessment and expected value of information analysis. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1-XX+1-251.

Tepe G, Beschorner U, Ruether C, Fischer I, Pfaffinger P, Noory E, Zeller T. Drug-Eluting Balloon Therapy for Femoropopliteal Occlusive Disease: Predictors of Outcome With a Special Emphasis on Calcium. *J Endovasc Ther.* 2015;22(5):727-33.PMID: 26250747.

Endovasculaire behandelingen in het crurale traject bij Perifeer Arterieel Vaatlijden

Uitgangsvraag

Wat is de meest kosteneffectieve strategie bij de behandeling in het femoropopliteale en crurale traject van patiënten met kritieke ischemie?

Aanbeveling

Bij een endovasculaire behandeling in het crurale traject wordt het routinematig plaatsen van een stent (bare metal of drug-eluting) niet aanbevolen. Voor het gebruik van een DEB voor de PTA is onvoldoende bewijs van voldoende kwaliteit.

Overwegingen

Patiënten met KI hebben meestal stenosen en occlusies op meerdere niveaus, waardoor in sommige gevallen voor bypasschirurgie moet worden gekozen. Echter bij patiënten met geïsoleerde crurale afwijkingen, bijvoorbeeld bij diabetes, is een primaire endovasculaire behandeling een uitstekende keuze (Hinchliffe, 2015). Het gebruik van primaire stents of drug-eluting ballonnen in de crurale vaten bij patiënten met kritieke ischemie, heeft geen bewezen toegevoegde waarde voor de klinische uitkomst, maar is wel kosten verhogend. Voor een aantal niet klinische eindpunten, zoals totale restenose, binaire restenose van 50% of meer en patency worden er echter wel voordelen gerapporteerd. De studies die hiernaar hebben gekeken hebben meestal een kleine patiëntenpopulatie, een niet klinisch eindpunt, korte follow-up en industrie sponsoring en industrie datamanagement. Door niet primair DES of DEB te gebruiken wordt de patiënt echter niet suboptimaal behandeld. Van drug-eluting stents zijn geen nadelige effecten, anders dan die van BMS bekend. Een recente studie over DEB in de crurale vaten is voortijdig afgebroken in verband met een verhoogde kans op amputatie.

Er zijn geen studies die de kosteneffectiviteit hebben onderzocht. De absolute kosten van DES en DEB zijn hoger dan die voor PTA of een BS. Het is uit de studies niet duidelijk welke methode het meest effectief is.

Uit de patiëntenraadpleging blijkt dat patiënten behoefte hebben aan informatie over de behandelingen: over mogelijke complicaties en over het verwachte resultaat. Met name ook over de mogelijkheid dat een behandeling soms geen goed resultaat oplevert en over wat er mis kan gaan (de risico's). Eerlijke informatie aan de patiënt maakt gedeelde besluitvorming mogelijk en bereidt de patiënt erop voor dat het resultaat soms kan tegenvallen.

Per behandelmogelijkheid is het gewenst dat de zorgverlener informatie over:

- de effectiviteit/verwacht resultaat op korte en lange termijn;
- mogelijke complicaties en bijwerkingen;
- voor- en nadelen van de behandeling;
- nazorg;
- met wie contact opgenomen kan worden bij (spoedeisende) vragen tijdens en na kantooruren.

Informatie hierover is gewenst via verschillende kanalen: mondeling en schriftelijk, maar ook bijvoorbeeld via websites.

Inleiding

Angioplastiek van crurale vaten, vaak aangedaan bij vaatlijden in combinatie met diabetes mellitus, is bewezen effectief bij de behandeling van kritieke ischemie. Het kan een goed alternatief zijn voor bypass chirurgie. Gerandomiseerde studies laten zien dat voor de klinische uitkomstmaten namelijk het voorkomen van amputatie en overlijden, angioplastiek gelijkwaardig is aan bypass chirurgie. De plaats van primaire stentplaatsing in crurale vaten, voor het verkrijgen van betere klinische uitkomsten is niet eenduidig.

Conclusies

Voor behandeling in het infragenuale/crurale traject.

BMS versus PTA

Restenose/revascularisatie, amputatie en overlijden

Ze er laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of een bare stent of PTA effectiever is het voorkomen van restenose, amputaties of overlijden bij PAV in het crurale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Bosiers, 2009; Rand, 2011; Brodmann, 2011; Randon, 2010; Tepe, 2010)</i></p>
-------------------------------------	---

DES versus PTA

Restenose/revascularisatie

Ze er laag GRADE	<p>Er is zeer laag vertrouwen dat DES het risico op restenose en reïnterventie van de behandelde laesie verlagen ten opzichte van behandeling met PTA bij PAV in het crurale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Tepe, 2010; Scheinert, 2012)</i></p>
-------------------------------------	---

Amputatie

Ze er laag GRADE	<p>Er is zeer laag vertrouwen dat behandeling met DES een lager risico op amputaties (zowel minor, major als totale amputaties) vergeleken met PTA. Echter, een verschil in amputaties kan aan de hand van de beschikbare studies niet worden vastgesteld.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Tepe, 2010; Scheinert, 2012)</i></p>
-------------------------------------	--

Overlijden

Zeer laag GRADE	<p>Het verschil in risico op overlijden tussen behandeling met DES en PTA kan niet worden vastgesteld aan de hand van de beschikbare studies voor behandeling in het crurale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Scheinert, 2012; Tepe, 2010)</i></p>
------------------------	---

DEB versus PTA

Restenose/revascularisatie

Laag GRADE	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzing dat drug-eluting balloons een lager risico geven op binaire restenose en reïnterventie van de behandelde laesie dan behandeling met PTA in het crurale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Liistro, 2013; Zeller, 2014)</i></p>
-------------------	--

Amputatie

Zeer laag GRADE	<p>Uit de beschikbare studies kan geen aanwijzing worden gevonden voor een positief dan wel negatief effect van gebruik van DEB op het risico op amputaties in vergelijking met PTA.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Liistro, 2013; Zeller, 2014)</i></p>
------------------------	--

Overlijden

Laag GRADE	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat het risico op overlijden na behandeling met een drug eluting balloon of PTA gelijk is.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Liistro, 2013; Zeller, 2014)</i></p>
-------------------	---

DES versus BMS

Restenose/revascularisatie

Laag GRADE	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat behandeling met DES een lager risico geeft op binaire restenose en reïnterventie van de behandelde laesie dan behandeling met PTA in het crurale traject.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Tepe, 2010; Rastan, 2011; Falkowski, 2009)</i></p>
-------------------	--

Amputatie

Zeer laag GRADE	<p>Uit de studies kan niet worden vastgesteld of gebruik van de DES het risico op amputaties op korte termijn (2-6 mnd.) mogelijk kunnen verhogen (aantal minor en totaalaantal amputaties) of verlagen (aantal major amputaties). Wel zijn er indicaties dat het gebruik van DES het risico op amputaties (het aantal minor, major en totaalaantal amputaties) op de lange termijn (≥ 12 mnd.) kunnen verminderen.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Bosiers, 2012; Tepe, 2010; Rastan, 2011/2012)</i></p>
------------------------	--

Overlijden

Zeer laag GRADE	<p>De data uit de verschillende studies kan geen verschil aantonen in risico op overlijden tussen behandelingen van vaatlijden met DES en met bare stents.</p> <p><i>Bronnen (Jens, 2014; Rastan, 2011; Rastan, 2012; Tepe, 2010)</i></p>
----------------------------	---

DEB versus DES

Restenose, amputatie en overlijden

Zeer laag GRADE	<p>Uit de studieresultaten kan niet worden vastgesteld of er een verschil bestaat in effect op binaire restenose en reïnterventie, amputatie of overlijden, zes maanden na behandeling met drug-eluting balloons of drug-eluting stents in het crurale traject.</p> <p><i>Bronnen (Siablis, 2014)</i></p>
----------------------------	---

Samenvatting literatuur*Beschrijving studies*

De review van Jens et al. (2014) includeerde twaalf RCT's (dertien publicaties). De update van de zoekactie voegde daar nog één RCT aan toe (Zeller, 2014), en een publicatie van een reeds geïncorporeerde RCT met follow-up data (Fanelli, 2014).

Zes RCT's (zes publicaties; 379 patiënten) vergeleken PTA in combinatie met een BMS ten opzichte van PTA alleen. Twee RCT's (drie publicaties; 228 patiënten) vergeleken een DES versus PTA. Drie RCT's (vijf publicaties, >490 patiënten) vergeleken het gebruik van een DEB versus PTA met een standaard ballon. Vier RCT's (vijf publicaties; 381 patiënten) vergeleken het plaatsen van een BMS versus een DES.

De RCT's includeerden gezamenlijk 1.503 patiënten waarvan meer dan 90% leed aan kritieke ischemie. De gemiddelde leeftijd in de studies varieerde tussen 69 en 76 jaar. Het aantal mannen in de studies varieerde tussen 48 en 80%. De randomisatieprocedure (manier van toewijzing en geheimhouding van toewijzing) waren in de trials goed uitgevoerd of onvoldoende beschreven. Blinding van de interventie was slechts in één trial mogelijk.

Uitkomsten zijn gerapporteerd op het gebied van kwaliteit van leven, restenosis/revascularisatie, amputatie/behoud van het been en overlijden. Echter, de door de werkgroep gedefinieerde primaire uitkomstmaat kwaliteit van leven is in geen van de trials meegenomen.

*Resultaten*BMS versus PTA

Vijf (Brodmann, 2011, n=54; Rand, 2011, n=89; Randon, 2011, n=38; Bosiers, 2009, n=117; Tepe, 2010, n=30) van de zes trials die BMS vergeleken met PTA rapporteerden de vastgestelde uitkomstmaten. Door verschillen in follow-up duur was het vaak niet mogelijk om de resultaten van deze verschillende trials te poolen in een meta-analyse. Het effect op kwaliteit van leven is in geen van de trials onderzocht. Een meta-analyse (n=111) van de studies Tepe (2010) en Bosiers (2009) geeft aan dat patiënten behandeld met PTA na zes maanden een

significanter kleinere kans hebben op binaire restenose (restenose >50%) RR=1,69 (95%BI: 1,17 tot 2,44; I²=0%). Echter, de studies Tepe (2010) en Rand (2011) laten ook een resultaat in het voordeel van de BMS-groep, maar niet significant, effect zien na twee en negen maanden.

Het aantal revascularisaties van de behandelde laesies verschilde in geen enkele studie tussen patiënten met PTA of BMS (follow-up twee tot negen maanden). Ook een meta-analyse (n=166) van de halfjaar-uitkomsten van Tepe (2010) en Rand (2011) vond geen significant effect RR=1,69 (95%BI: 0,41 tot 4,68; I²=37%). Geen enkele studie vond een significant verschil in het risico op minor of major amputatie of totaalaantal amputaties (follow-up 2-48 maanden) tussen BS en PTA.

Overlijden is gerapporteerd na één, drie, negen, twaalf, 24 en 24-48 maanden. In geen van de studies is er een verschil gevonden in risico op overlijden tussen groepen met BMS of PTA.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten binaire restenose, revascularisatie, amputatie en overlijden is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet, tegenstrijdige resultaten (inconsistentie) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

DES versus PTA

Twee studies (Tepe, 2010, n=28; Scheinert, 2012, n=200) vergeleken de effectiviteit van DES met PTA. De patiënten in de eerste studie zijn allen gediagnosticeerd met Fontaine IV; in de tweede studie loopt de ernst van de aandoening uiteen van Fontaine II tot Fontaine IV. Verschillende studies vonden aanwijzingen dat restenose minder vaak voorkomt na behandeling met een DES. Een significant verschil in de kans op binaire restenose is gerapporteerd door Tepe (2010) RR=0,14 (95% BI: 0,02 tot 0,93) twee maanden na de behandeling en door Scheinert (2012) RR=0,53 (95% BI: 0,32 tot 0,90) twaalf maanden na de behandeling in het voordeel van de DES. Ook na zes maanden rapporteerde Tepe (2010) minder restenoses bij patiënten met DES, echter dit verschil was niet significant. De kans op revascularisaties van de behandelde laesie was in beide studies niet significant verschillend tussen DES en PTA. Het aantal minor, major en totaalaantal amputaties verschilde niet significant gemeten twee, zes en 24-48 maanden na de behandeling. Ook vonden beide studies geen significant verschil in het risico op overlijden binnen een jaar na de behandeling.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten binaire restenose, amputatie en overlijden is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet, het geringe aantal patiënten (imprecisie) en publicatiebias.

DEB versus PTA

Twee (Liistro, 2013, n=132, Zeller, 2014, n=358) van de drie studies naar de effectiviteit van de DEB versus PTA rapporteerden door de werkgroep gedefinieerde primaire uitkomstmaten. Liistro et al. onderzochten patiënten met diabetes mellitus. Een meta-analyse van de resultaten van Liistro (2013) en Zeller (2014) (n=471) laat geen significant verschil zien in het risico op binaire restenose (RR=0,64; 95% BI: 0,21 tot 1,98; I²=91%; n=240) of op revascularisatie van de behandelde laesie (RR=0,60; 95% BI: 0,29-1,27; I²=69%) binnen een jaar na de behandeling. Ook is er geen significant verschil gevonden in het risico op een minor (Liistro, 2013), major (meta-analyse van Liistro (2013) en Zeller (2014)) of totaal aantal amputaties (Liistro, 2013) binnen een jaar na de

behandeling. Resultaten waren respectievelijk minor amputaties RR=0,91 95% BI: 0,52 tot 1,59; n=133; major amputaties (pooled effect) RR= 1,65; 95% BI: 0,35 tot 7,76; $I^2=25\%$; n=471) of totaal aantal amputaties RR=0,86; 95% BI: 0,50 tot 1,50; n=133). De kans op overlijden binnen een jaar na de behandeling verschilde niet tussen de twee behandelgroepen. Het gepoolde effect van beide studies was RR=1,34 (95% BI: 0,70 tot 2,57; $I^2=0\%$; n=470).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten restenose en revascularisatie is met twee niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet en de tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). Voor de uitkomstmaten minor, major en totale amputatie is de bewijskracht met drie niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet, tegenstrijdige resultaten en het geringe aantal major amputaties (imprecisie). Voor overlijden is de bewijskracht met twee niveaus verlaagd vanwege onzekerheid rond het gepoolde effect dat een mogelijk positief effect niet aantoont of uitsluit (imprecisie).

DES versus BMS

Vier studies (Tepe, 2010, n=30; Rastan, 2011/2012, n=161; Falkowski, 2009, n=50; Bosiers, 2012, n=140) vergeleken de effecten van behandeling met DES met BMS. De ernst van de aandoening liep zeer uiteen in de verschillende studies. Deelnemers in drie studies zijn gediagnosticeerd met een ernstige vorm van perifeer arterieel vaatlijden categorie Fontaine IV (Tepe, 2010), FIII of FIV (Bosiers, 2012; Rastan, 2011/2012). In de studie van Falkowski (2009) bestaat de onderzoekspopulatie echter voor het merendeel uit patiënten met claudicatio intermittens en zijn er relatief weinig deelnemers met een ernstige vorm van vaatlijden (20% FIII; 12% FIV). Geen van de studies rapporteerde effecten van de behandeling op kwaliteit van leven.

Uit een meta-analyse van de studies Tepe (2010), Falkowski (2009) en Rastan (2012) blijkt de DES significant betere resultaten te geven dan de BMS RR=0,31 (95%-BI: 0,17 tot 0,56; $I^2=13\%$; n=200) een half jaar na de behandeling. Een positief effect van de DES wordt ook aangetoond in een meta-analyse van Rastan (2012) en Bosiers (2009) waarin de resultaten twaalf maanden na de behandeling worden gepoold RR=0,53 (95%-BI 0,29 tot 0,94); $I^2=0\%$. Het aantal revascularisaties van de behandelde laesie na twee maanden was gelijk in beide groepen (Tepe, 2010). Na een half jaar zijn er in de studie van Falkowski significant minder revascularisaties nodig geweest bij patiënten behandeld met de drug-eluting stent. In de studie van Rastan (2012) was het aantal revascularisaties in beide groepen nagenoeg gelijk. Effecten van behandeling met DES en BMS op minor, major en totale amputaties is onderzocht door Tepe (2010) en Rastan (2011/2012). Zij rapporteren bij verschillende follow-up momenten (twee maanden tot 1016 dagen) geen significant verschil. De vier studies vonden geen verschil in risico op overlijden tussen beide groepen (follow-up zes tot 48 maanden).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten binaire restenose en revascularisatie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet en het geringe aantal patiënten en/of cases (imprecisie). Voor de uitkomstmaten amputatie en overlijden is de bewijskracht met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de studieopzet, tegenstrijdige studieresultaten (inconsistentie) en het geringe aantal deelnemers en cases (imprecisie).

DEB versus DES

Eén studie (Siablis, 2014, n=50) vergeleek toepassing van DEB met DES bij patiënten met PAV Rutherford 3 tot 5 en een laesie van 70 tot 220 mm. De eerste auteur van de studie was verbonden aan Medtronic Invatec welke belangen heeft bij beide interventies. De primaire uitkomst was restenose >50% in de behandelde vaten. Kwaliteit van leven werd niet gemeten. Dit kwam na zes maanden significant minder voor bij patiënten met een DES dan met een DEB. Echter, bij het berekenen van een RR was dit verschil net niet meer significant, mogelijk door andere afrondingen (RR= 2,07; 95%-BI: 0,99 tot 4,32). Uitkomsten voor amputaties, restenose of overlijden konden een verschil noch worden aangetoond, noch worden uitgesloten (amputatie: RR= 0,50; 95%-BI: 0,05 tot 5,17 / restenose RR= 0,79; 95%-BI: 0,21 tot 2,90 / overlijden RR= 0,67; 95%-BI: 0,12 tot 3,65).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is voor alle uitkomstmaten met drie niveaus verlaagd vanwege beperkingen in de onderzoeksopzet (onduidelijk over de blindering van de effectbeoordelaar) en met twee niveaus vanwege het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Kosteneffectiviteit

Er zijn geen relevante gegevens over de kosteneffectiviteit van behandelingen voor patiënten met vaatlijden (CI of KI) in het crurale gebied.

Zoeken en selecteren

Er is uitgegaan van een systematische review welke is aangevuld met een update van de literatuur bij het beantwoorden van de uitgangsvraag met de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van endovasculaire behandelingen bij patiënten geïndiceerd voor endovasculaire behandeling van een laesie in het crurale traject?

- P: Patiënten geïndiceerd voor endovasculaire behandeling in het crurale traject
- I: Endovasculaire behandelingen (percutane transluminale angioplastiek (PTA), bare metal stent (BMS), drug eluting stent (DES), drug eluting balloon (DEB))
- C: Alternatieve therapie
- O: Loopafstand, kwaliteit van leven, restenosis/revascularisatie, kosteneffectiviteit, behoud van het been/amputatie en overlijden

Relevante uitkomstmaten

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

Zoeken en selecteren (Methode)

Een recent gepubliceerde systematische review vormt de basis, namelijk de review van Jens et al. (2014). De review is van hoge kwaliteit, geeft antwoord op de uitgangsvraag en heeft de GRADE systematiek toegepast. Een update van de review is uitgevoerd waarbij aan de hand van de originele zoekstrategie een update is uitgevoerd in de databases Medline (OVID) en Embase. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

De zoekactie leverde 386 treffers op. Selectie van studies vond plaats op basis van criteria beschreven in de review: RCT's waarin verschillende behandelingen van patiënten voor vaatlijden onder de knie (crurale traject) worden vergeleken, nl. 1). BMS versus PTA, 2). DES versus PTA, 3). DEB versus PTA en 4). DES versus BMS.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie negen studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zeven studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en twee studies definitief geselecteerd (Zeller, 2014; Fanelli 2014).

(Resultaten)

Naast de review van Jens et al. (2014) zijn twee aanvullende studies opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van alle studies zijn opgenomen in de evidence tabel. Deze tabel en de beoordeling van de individuele studiekwaliteit kunt u vinden onder het tabblad Onderbouwing.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2016

Laatst geautoriseerd : 05-08-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Fanelli F, Cannavale A, Corona M, et al. The "DEBELLUM"--lower limb multilevel treatment with drug eluting balloon randomized trial: 1-year results. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014;55(2):207-216. PMID: 24670828.
- Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Schaper NC; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015. PMID: 26342204
- Jens S, Conijn AP, Koelemay MJ, et al. Randomized trials for endovascular treatment of infrainguinal arterial disease: systematic review and meta-analysis (Part 2: Below the knee). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47(5):536-544. PMID: 24650395.
- Siablis D, Kitrou PM, Spiliopoulos S, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting for the treatment of infrapopliteal long-segment arterial occlusive disease: the IDEAS randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(9):1048-56. PMID: 25234679.
- Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;14;64(15):1568-1576. PMID: 25301459.

Medicamenteuze ondersteuning na endovasculaire interventies bij Perifeer Arterieel Vaatlijden

Uitgangsvraag

Welke medicamenteuze therapie is het meest effectief en veilig bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden om de doorgankelijkheid van het behandelde vaattraject te behouden na een endovasculaire behandeling?

Aanbeveling

Iedere patiënt met PAV krijgt een vorm van antitrombotische therapie, waarbij clopidogrel als eerste keus wordt geadviseerd door de werkgroep. Een goed alternatief voor clopidogrel is ASA/DIP.

Iedere patiënt krijgt postprocedureel een profylactische dosering LMWH gedurende de opnameduur. Bij een dagopname is dat één dosering en bij een klinische opname maximaal drie dagen.

Overwegingen

Er zijn weinig kwalitatief goede studies om een definitief antwoord te geven op de vraag wat de beste antitrombotische therapie is bij patiënten met PAV om de doorgankelijkheid van een interventie te bevorderen. Het effect van medicatie, niet specifiek na een interventie, op cardiovasculaire eindpunten is daarentegen goed onderzocht. Behandeling van patiënten met perifeer vaatlijden met een TAR (met name ASA) verlaagt het risico op cardiovasculaire eindpunten met 23% (Anti thrombotic Trialist' Collaboration meta-analysis, 2002). De CAPRIE studie toonde aan dat clopidogrel vergeleken met ASA zelfs een verdere reductie geeft van cardiovasculaire events bij patiënten met bewezen hart- en vaatziekten, waarbij bij de subgroep met PAV de hoogste absolute risicoreductie met 5,4% werd gerapporteerd. Zowel de NICE guideline (2012) als de ACCF/AHA guideline (2013) adviseren daarom ook een vorm van TAR bij patiënten met perifeer vaatlijden. De NICE guideline beschouwt beide opties (ASA of clopidogrel) verdedigbaar. Vanwege de hogere kosten is in de richtlijn van 2005 clopidogrel nog ontraden. Op dit moment zijn echter de kosten van clopidogrel lager dan van ASA/DIP. In een systematic review werd geconcludeerd dat bij patiënten met PAV clopidogrel kosteneffectief is ten opzichte van ASA ter voorkoming van vasculaire occlusies. (Greenalgh, 2011)

Door het feit dat TAR geïndiceerd is bij perifeer vaatlijden, zijn alle (oude) studies die een middel met placebo hebben vergeleken niet van toepassing voor onze vraagstelling. Een studie (Hess 1978; combinatie ASA/DIP vergeleken met alleen ASA) liet een betere doorgankelijkheid zien na 14 dagen bij het combinatiepreparaat. Echter, het effect was niet statistisch significant en er waren in totaal 101 patiënten geïncludeerd. De overige studies hadden een korte follow-up periode (14 tot 30 dagen) en het aantal geïncludeerde patiënten was vaak laag. In de meeste studies zijn geen getallen bekend van bloedingscomplicaties en lange termijn effecten. Er zijn geen studies die het effect van NOAC's hebben onderzocht bij perifeer vaatlijden ten aanzien van de doorgankelijkheid.

Zolang er geen betere onderzoeksresultaten beschikbaar zijn, kan er geconcludeerd worden dat alle patiënten met PAV, met of zonder endovasculaire interventie met ASA of clopidogrel behandeld dienen te worden. De werkgroep geeft de voorkeur aan clopidogrel omdat deze als monotherapie kan worden toegepast (geen

maagbescherming nodig), in kosten is gedaald en gunstigere uitkomsten heeft als middel als secundaire preventie. Helaas is er geen directe vergelijking beschikbaar met ASA voor wat betreft primaire patency van endovasculaire interventies.

LMWH zijn bewezen effectief. Echter in de literatuur is er onduidelijkheid over de dosering en duur. Om die reden kiest de werkgroep voor een profylactische dosering, zoals die thans vaak gebruikelijk is. Voor een effectieve medicamenteuze ondersteuning van de endovasculaire behandeling is het belangrijk dat de patiënt nadrukkelijk wordt geïnformeerd over werking, evt. bijwerkingen en het belang van zelfmanagement en therapietrouw.

Inleiding

Reocclusie en restenose is een veel voorkomend probleem na een succesvolle endovasculaire behandeling. De vraag is welke antitrombotische therapie het meest effectief is voor het behoud van de doorgankelijkheid na een endovasculaire ingreep. Antitrombotische therapieën hebben invloed op de bloedstolling waarbij twee hoofdklassen kunnen worden onderscheiden:

1. Antistollingsmedicatie (OAC):
 - a. vitamine K antagonist (VKA);
 - b. LMWH/heparine;
 - c. nieuwe orale anticoagulantia (NOAC).
2. Trombocytenaggregatie remmers (TAR):
 - a. acetylsalicylzuur (ASA);
 - b. clopidogrel;
 - c. dipyridamol (DIP).

Conclusies

ASA/DIP versus placebo

Ze er laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het gebruik van ASA/DIP kan leiden tot minder occlusie na PTA bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden ten opzichte van een placebo.</p> <p><i>Bronnen (Robertson, 2012; Heiss, 1990; Study group, 1994)</i></p>
Ze er laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het gebruik van ASA/DIP kan leiden tot minder amputaties na PTA bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden ten opzichte van een placebo.</p> <p><i>Bronnen (Robertson, 2012; Heiss, 1990; Study group, 1994)</i></p>
Ze er laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het gebruik van ASA/DIP even effectief is als een placebo in het voorkomen van mortaliteit na PTA bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.</p> <p><i>Bronnen (Robertson, 2012; Heiss, 1990; Study group, 1994)</i></p>

ASA/DIP versus ASA

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het gebruik van ASA/DIP kan leiden tot minder occlusie na PTA dan enkel toepassing van ASA.</p> <p><i>Bronnen (Robertson, 2012; Hess, 1978)</i></p>
----------------------------	---

Hoge dosering ASA versus lage dosering ASA

Laag GRADE	<p>Het gebruik van ASA bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden lijkt zowel in hoge (900 tot 1000mg) als in lage dosering (50 tot 300mg) even effectief in het voorkomen van occlusie na PTA.</p> <p><i>Bronnen (Robertson, 2012; Heiss, 1990; Minar, 1995; Ranke, 1994; Weichert, 1994)</i></p>
-----------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het gebruik van een hoge dosering ASA (900 tot 1000mg) meer gastro-intestinale bijwerkingen kan geven dan in lage dosering (50 tot 300mg) bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na PTA.</p> <p><i>Bronnen (Robertson, 2012; Heiss, 1990; Minar, 1995; Ranke, 1994; Weichert, 1994)</i></p>
----------------------------	--

DIP versus VKA

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het gebruik van een VKA het risico op occlusie kan vermindern ten opzichte van behandeling met ASA/DIP bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na PTA.</p> <p><i>Bronnen (Robertson, 2012; Do, 1994; Pilger, 1991)</i></p>
----------------------------	---

Laagmoleculaire heparine (LMWH) vs. ongefractioneerde heparine

Matig GRADE	<p>Het lijkt aannemelijk dat het gebruik van LMWH de kans op occlusie vermindert ten opzichte van het gebruik van ongefractioneerd heparine bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na PTA.</p> <p><i>Bronnen (Robertson, 2012; Schweizer, 2001)</i></p>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het gebruik van LMWH gelijk is aan het gebruik van ongefractioneerd heparine in het voorkomen van amputaties bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na PTA.</p> <p><i>Bronnen (Robertson, 2012; Schweizer, 2001)</i></p>
----------------------------	--

Laagmoleculaire heparine (LMWH) met ASA versus ASA

Zeer laag GRADE	Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat het gebruik van ASA effectiever is ten opzichte van LMWH/ASA in het voorkomen van occlusie bij patiënten met claudicatio intermittens na PTA. <i>Bronnen (Robertson, 2012; Koppensteiner, 2006)</i>
Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van LMWH/ASA effectiever is ten opzichte van ASA in het voorkomen van occlusie bij patiënten met kritieke ischemie na PTA. <i>Bronnen (Robertson, 2012; Koppensteiner, 2006)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De review van Robertson includeerde 22 gerandomiseerde trials met daarin 3529 patiënten. Hiervan hadden zeventien trials met name betrekking op patiënten met claudicatio intermittens, vijf trials hadden betrekking op patiënten met kritieke ischemie en één trial op patiënten met kritieke ischemie of claudicatio intermittens en diabetes. Voor vijftien trials was niet duidelijk of de allocatie van de behandeling was geblindeerd, voor twaalf trials was de randomisatieprocedure niet duidelijk beschreven en in zeven trials waren patiënten niet geblindeerd voor hun behandeling.

Resultaten: acetylsalicylzuur met Dipyridamol (ASA/DIP) vs. placebo

Twee trials (N=356) onderzochten behandeling met ASA/DIP ten opzichte van een placebobehandeling. Een meta-analyse van deze trials laat zien dat de odds ratio op occlusie 0,69 is, in het voordeel van de behandeling met ASA/DIP, maar niet significant verschilt van placebo (95%-BI: 0,44 tot 1,10; $I^2 = 0,0\%$). Uitkomsten op occlusie voor andere meetmomenten, namelijk direct na de behandeling gemeten en na één, drie, zes en twaalf maanden, zijn slechts in één studie beschreven (N=223). De uitkomsten waren zonder een herkenbaar patroon, zowel in het voordeel van de behandeling met ASA/DIP als in het voordeel van de placebo, maar geen van de gevonden verschillen was significant. Deze zelfde studie onderzocht ook het verschil in aantal amputaties en overlijden. In de interventiegroep kwam slechts één amputatie voor en vijf keer in de controlegroep (OR: 0,21; 95%-BI: 0,02 tot 1,79) en overlijden in beide groepen tweemaal (OR: 1,07; 95%-BI: 0,15 tot 7,70). Eén studie (N=133) onderzocht het effect van een hogere dosering ASA namelijk 330 mg, gecombineerd met DIP ten opzichte van een placebobehandeling. De odds ratio op occlusie was significant lager na behandeling met ASA (330mg)/DIP ten opzichte van de placebo (OR: 0,40; 95%-BI: 0,19 tot 0,84).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat occlusie is met drie niveaus verlaagd gezien de verschillende onduidelijkheden en beperkingen in de onderzoeksopzet op het gebied van de randomisatieprocedure, blinding en selectieve uitval; de tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht voor de uitkomstmaten amputatie en overlijden is met drie niveaus verlaagd gezien de verschillende onduidelijkheden in de onderzoeksopzet op het gebied van de randomisatieprocedure, blinding en selectieve uitval; en twee niveaus vanwege het geringe aantal patiënten en incidenten (imprecisie). Er werd geen informatie gegeven over bloedingen, of bijwerkingen.

Resultaten

ASA met Dipyridamol (ASA/DIP) versus ASA

Eén studie (N=101) onderzocht het effect van ASA/DIP versus ASA. Deze studie had onvoldoende beschreven hoe de randomisatie was georganiseerd of de wijze waarop de toewijzing van de interventie was geblindeerd voor de uitkomstbeoordelaar. De combinatietherapie leek beter tegen occlusie te beschermen dan enkel ASA, maar dit verschil was niet significant verschillend (OR: 0,43; 95%-BI: 0,17 tot 1,14). Er werden geen andere uitkomstmaten gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat occlusie is met drie niveaus verlaagd gezien de onduidelijkheden omtrent de randomisatieprocedure en blinding; en twee niveaus vanwege het geringe aantal patiënten (imprecisie). Er werden geen resultaten beschreven over restenose, bloedingen, amputatie, bijwerkingen of overlijden

Hoge ASA versus lage dosering ASA

Vier studies (N=930) deden onderzoek naar het effect van een hoge dosering ASA ten opzichte van een lagere dosering. De meest gehanteerde dosering in de hogere doseringsgroep was 900 of 100 mg, met uitzondering van één studie waarin 330mg werd toegepast in combinatie met Dipyridamol. De lage dosering varieerde tussen de 50 tot 300 mg. Uitkomsten op occlusie werden gemeten na één tot 24 maanden, maar verschilde op geen moment significant van de lagere dosering. Na één maand was in drie studies (N=798) de odds ratio 1,45 (95%-BI: 0,63 tot 3,36; $I^2=0\%$) en na 24 maanden in één studie (N=216) 1,07 (95%-BI: 0,62 tot 1,85) beide in het voordeel van de lage dosering. Twee studies (N=575) rapporteerde de gastro-intestinale bijwerkingen. De odds op een dergelijke bijwerking was 85% hoger dan bij een lage dosering ASA (OR: 1,85; 95%-BI: 1,15 tot 2,98; $I^2=84\%$) in een fixed effects model. Echter, een random effects model is gezien de hoge heterogeniteit meer valide. Bij een dergelijk model is het verschil niet significant (OR: 2,54; 95%-BI: 0,54 tot 11,99; $I^2=84\%$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat occlusie is met één niveau verlaagd gezien enkele beperkingen in de studieopzet van de verschillende studies op het gebied van de randomisatieprocedure en blinding. Er werd geen informatie gegeven over restenose, bloedingen, het aantal amputaties, bijwerkingen of overlijden.

ASA/DIP versus vitamine K antagonisten (VKA)

Twee studies (N=289) vergeleken het gebruik van ASA/DIP ten opzichte van een VKA (fenprocoumon). Eén van deze studies includeerde patiënten die niet behandeld konden worden met een standaard katheterinterventie, en daarom laser-angioplastiek ondergingen. Deze patiëntgroep had specifieke kenmerken waarbij een verhoogd risico op occlusie voorkomt. In de tweede studies was er een disbalans in het aantal femoropopliteale occlusies aan het begin van de studie. Uitkomsten op occlusie werden gemeten na één, drie, zes, twaalf en 24 en 36 maanden, maar liet geen significant verschil zien in het voordeel van een van beide groepen. De odds ratio was in een meta-analyse na één maand 2,73 (95%-BI: 0,71 tot 10,51; $I^2=0\%$) en na 36 maanden in één studie gemeten (N=129) 1,21 (95%-BI: 0,59 tot 2,48), beide in het voordeel van de VKA. De gerapporteerde bijwerkingen werden toegeschreven aan de ingreep in plaats van de medicatie. Bijwerkingen van de medicatie zijn niet beschreven, net als uitkomsten op restenose, het aantal amputaties of overlijden.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vasculaire laesie is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de studieopzet randomisatieprocedure, blindering en vergelijkbaarheid op baseline; vanwege het lage aantal patiënten (impressie); en de specifieke patiëntengroep (indirectheid). Er werd geen informatie gegeven over bloedingen, het aantal amputaties, bijwerkingen (ten gevolgen van de interventie), of overlijden.

Laagmoleculaire heparine (LMWH) vs. ongefractioneerd heparine

Eén studie (N=172) onderzocht het gebruik van LMWH (nadroparin calcium) ten opzichte van ongefractioneerd heparine. De blindering van de allocatie en de randomisatieprocedure waren onvoldoende beschreven waardoor het onduidelijk is wat het risico op bias is. Daarnaast werden de patiënten en behandelaars niet geblindeerd voor de toewijzing van de interventie. Binaire restenose (laesie >50%) kwam significant minder voor bij gebruik van LMWH na drie weken, drie en zes maanden. De odds ratio op binaire restenose was na drie weken 0,42 (95%-BI: 0,21 tot 0,83) en na zes maanden 0,35 (95%-BI: 0,19 tot 0,65). Dit was specifieke voor de femoropopliteale arteries. In beide groepen kwamen drie amputaties voor (3/86) (OR: 1,00; 95%-BI: 0,20 tot 5,10).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat occlusie is met één niveau verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet. De bewijskracht voor de uitkomstmaat amputatie is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet; en met twee niveaus vanwege het zeer geringe aantal patiënten en incidenten (imprecisie). Uitkomsten voor bloedingen, bijwerkingen of overlijden werden niet beschreven.

Laagmoleculaire heparine (LMWH) in combinatie met ASA versus ASA

Eén studie onderzocht het gebruik van LMWH/ASA ten opzichte van ASA bij patiënten met claudicatio intermittens (N=196) en kritieke ischemie (N=79). De blindering van de allocatie was onvoldoende beschreven waardoor het onduidelijk is of dit heeft geleid tot bias. De patiënten en behandelaar waren niet geblindeerd voor de toewijzing van de behandeling wat mogelijk heeft geleid tot bias. De groep met claudicatio intermittens bestond voor 73% uit rokers en bij kritieke ischemie voor 53%. Deze disbalans maakt dat de resultaten niet zondermeer te vergelijken zijn tussen de twee groepen. Uit de resultaten bleek dat patiënten met claudicatio intermittens vaker binaire restenose hadden wanneer zij worden behandeld met de combinatietherapie van LMWH/ASA (OR: 1,73; 95%-BI: 0,97 tot 3,08). Bij patiënten met kritieke ischemie bleek te combinatietherapie binaire restenose juist significant te voorkomen (OR: 0,15; 95%-BI: 0,06 tot 0,42). Het is onduidelijk of het verschil in het gevonden effect is toe te schrijven aan de verschillen in patiëntkarakteristieken.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat occlusie is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet; disbalans in patiëntengroepen (indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie). Uitkomsten voor bloedingen, amputaties, bijwerkingen of overlijden werden niet beschreven.

Resultaten: overige vergelijkingen

Naast bovengenoemde vergelijkingen werden ook de volgende vergelijkingen gemaakt: 1) VKA vs. Suloctidil/VKA; 2) ticlopidine vs. VKA; 3) cilostazol/ASA vs. ticlopidine/ASA; 4) taprostene vs. ASA/DIP; 5) abciximab vs. placebo; 6) clopidogrel/ASA vs. LMWH; 7) lipo-ecraprost vs. placebo; 8) batroxobine vs. ASA; 9) candesartan vs. Quinapril.

Voor geen van deze middelen werd een overtuigend effect gevonden op één van de gedefinieerde uitkomsten. Dit was het gevolg van het lage aantal deelnemers in de meta-analyse dan wel individuele studies, de beperkingen in de studieopzet en onduidelijkheid rondom de geschatte effecten van wege het brede betrouwbaarheidsinterval. Gezien het feit dat de middelen in de vergelijkingen niet allemaal in Nederland verkrijgbaar zijn, is er geen uitgebreide beschrijving van opgenomen.

Kosteneffectiviteit

Er is één studie gevonden waarin de kosteneffectiviteit van medicatie is vergeleken met revascularisatie (Holler 2006). Hierin werd phollostaglandin E1 vergeleken met PTA of bypass. De resultaten toonde aan dat dit middel minder kosteneffectief is dan PTA of bypass. Echter, dit middel wordt in Nederland niet toegepast. Zodoende is deze informatie niet meegewogen in de literatuuranalyse.

Zoeken en selecteren

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

Welke medicamenteuze behandeling is het meest effectief en veilig bij met PAV patiënten aansluitend op een endovasculaire behandeling?

- P: Patiënten met PAV die recentelijk een endovasculaire behandeling hebben ondergaan
- I: Medicamenteuze behandeling ter voorkoming van restenose/occlusie (primaire patency)
- C: Een andere vorm van medicamenteuze therapie of placebo
- O: Restenose/occlusie (primaire uitkomstmaat); bloedingen, amputatie, bijwerkingen of overlijden (secundaire uitkomstmaat)

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte restenose/occlusie en bloedingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en amputatie of overlijden voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 80 treffers op. Systematische reviews werden geïncludeerd wanneer in meerdere databases is gezocht, de studieselectie reproduceerbaar is en de risk of bias beschreven is. De reviews moesten gaan over patiënten met PAV die recentelijk (binnen vijf dagen) een vorm van antitrombotische therapie kregen ten opzichte van een andere vorm van antitrombotische therapie of niets doen en tenminste resultaten presenteerde over vasculaire occlusie, restenose, bloedingen, amputatie, bijwerkingen of overlijden. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie negentien reviews voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens achttien reviews geëxcludeerd (zie exclusietabel), en één review definitief geselecteerd.

Vervolgens is een nieuwe zoekactie uitgevoerd om de geïncludeerde review actueel te maken. De review van

Robertson had gezocht tot februari 2012. Voor de update is er op 30 december 2014 gezocht naar recente literatuur in Medline (OVID), Embase en CENTRAL (onderdeel van de Cochrane Library) naar gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's). De literatuurzoekactie leverde 237 treffers op. RCT's werden geïncludeerd wanneer ze aansloten op inclusiecriteria van de geselecteerde systematische reviews. Vijftien artikel werden geselecteerd op basis van de titel of samenvatting. Na raadpleging van de volledige tekst werden alle artikelen geëxcludeerd (zie exclusietabel).

(Resultaten)

Eén systematische review is opgenomen in de literatuuranalyse (Robertson, 2012). De review van Robertson onderzocht alle mogelijke antitrombotische therapieën. De evidence tabellen hiervan en beoordeling van individuele studiekwaliteit kunt u in onder het tabblad Onderbouwing vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2016

Laatst geautoriseerd : 05-08-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86. Erratum in: *BMJ* 2002 19;324(7330):141. PMID: 11786451

Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, et al. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of Technology Appraisal No. 90): a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2011;15:1-178.

Holler D, Claes C, Von DS. Cost-utility analysis of treating severe peripheral arterial occlusive disease. *Int J Angiol* 2006;15:25-33.

Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD002071. PMID: 22895926.

Medicamenteuze ondersteuning na bypasschirurgie bij Perifeer Arterieel Vaatlijden

Uitgangsvraag

Welke medicamenteuze therapie is het meest effectief en veilig bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden om de doorgankelijkheid van het behandelde vaattraject, door middel van bypass chirurgie te behouden?

Aanbeveling

Iedere patiënt met PAV krijgt een vorm van antitrombotische therapie, waarbij clopidogrel als eerste keus wordt geadviseerd door de werkgroep. Een goed alternatief voor clopidogrel is ASA/DIP.

Iedere patiënt krijgt postprocedureel een profylactische dosering LMWH gedurende opnameduur. Bij een dagopname is dat één dosering en bij een klinische opname maximaal drie dagen.

Patiënten met een veneuze bypass krijgen VKA gedurende 2 jaar.

Patiënten met een kunststof bypass distaal van de knie krijgen naast clopidogrel ook ASA.

Overwegingen

Evenals in de richtlijn 2005 wordt ook nu bevestigd dat een vorm van antitrombotische therapie nuttig kan zijn voor de doorgankelijkheid van een bypass. Uit de analyse blijkt ook dat anti trombotische therapie een gunstig effect heeft op amputaties en overleving, terwijl de bijwerkingen – ook de ernstige – meevallen. De vraag is alleen welke vorm van anti trombotische therapie het meest effectief, praktische en kosteneffectief is. Helaas is er **geen onderzoek naar het effect van NOAC's**. In één trial is een **gunstig effect van de combinatie ASA/clopidogrel bij kunststof bypasses distaal van de knie beschreven**. LMWH hebben een bewezen gunstig effect, maar zijn vanwege de subcutane toediening onpraktisch om langere tijd toe te dienen. Het kan echter een goed middel zijn om tijdens de ziekenhuisopname de doorgankelijkheid te verbeteren. Wat het effect na ontslag (en het stoppen van LMWH) dan is, is niet bekend. In de trials wordt het toedienen van ASA vaak gecombineerd met dipyridamol. Dipyridamol heeft een bewezen additioneel effect op ASA, maar de combinatie is duurder dan clopidogrel. Een nadeel is het hoge percentage patiënten die hoofdpijn als bijwerking ervaren. Het is helaas niet direct onderzocht of de combinatie ASA/DIP kan vervangen worden door clopidogrel. Dit zou een interessante optie kunnen zijn, nu dit middel "betaalbaar" is geworden. In de CAPRIE trial is dit middel bewezen effectief als secundaire preventie bij patiënten met PAV ten opzichte van ASA. Evenals in de module over endovasculaire behandelingen geeft de werkgroep de voorkeur aan clopidogrel als basis behandeling bij patiënten met PAV die een interventie hebben gehad, waarbij de volgende strategie wordt aanbevolen:

- **clopidogrel na een kunststof bypass:**
 1. **alternatief: ASA/DIP;**
 2. **clopidogrel + ASA bij een bypass onder de knie.**
- **VKA na een veneuze bypass;**

- peri- en postoperatief LMWH toedienen.

Voor een effectieve medicamenteuze ondersteuning na bypass chirurgie is het belangrijk dat de patiënt nadrukkelijk wordt geïnformeerd over werking, evt. bijwerkingen en het belang van therapietrouw.

Inleiding

Als er besloten wordt tot een operatieve interventie staan ons verschillende technieken ter beschikking, afhankelijk van de lengte van het te behandelen en/of te overbruggen vaatraject. In specifieke gevallen kan een bypass worden overwogen. Het voorkeursmateriaal is een eigen vene van de patiënt (in de regel de ipsilaterale VSM: richtlijn 2005). Een bypass kan occluderen op de korte en langere termijn. Een antitrombotische therapie zou de doorgankelijkheid van de bypass kunnen verbeteren.

Conclusies

Vitamine K antagonist (VKA) vs. geen VKA

<p>Laag GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat occlusie minder voorkom bij gebruik van een VKA bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na bypasschirurgie ten opzichte van geen VKA.</p> <p><i>Bronnen (Geraghty, 2011; Arfvidsson, 1990; Johnson, 2002; Kretschmer, 1992; Sarac, 1998)</i></p>
------------------------------	--

<p>Matig GRADE</p>	<p>Het risico op een amputatie in patiënten met perifeer arterieel vaatlijden lijkt lager te zijn na gebruik van een VKA tot vijf jaar na bypasschirurgie ten opzichte van geen VKA.</p> <p><i>Bronnen (Geraghty, 2011; Arfvidsson, 1990; Johnson, 2002; Kretschmer, 1992; Sarac, 1998)</i></p>
-------------------------------	--

<p>Laag GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat het risico op overlijden lager is bij gebruik van een VKA voor patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na bypasschirurgie ten opzichte van geen VKA.</p> <p><i>Bronnen (Geraghty, 2011; Arfvidsson, 1990; Johnson, 2002; Kretschmer, 1992; Sarac, 1998)</i></p>
------------------------------	---

<p>Laag GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de kans op bloedingen hoger is bij gebruik van een VKA bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na bypasschirurgie ten opzichte van geen VKA.</p> <p><i>Bronnen (Geraghty, 2011; Arfvidsson, 1990; Johnson, 2002; Kretschmer, 1992; Sarac 1998)</i></p>
------------------------------	--

VKA vs. ASA of dipyridamol

<p>Matig GRADE</p>	<p>Occlusie lijkt minder voor te komen gebruik van een VKA ten opzichte van ASA/DIP na een bypassoperatie met autologe vene bij.</p> <p><i>Bronnen (Geraghty, 2011; BOA, 2000; Schneider, 1979)</i></p>
-------------------------------	--

Laagmoleculaire heparine (LMWH) vs. heparine

Laag GRADE	<p>Er zijn aanwijzingen dat LMWH tijdens en na bypassoperaties in patiënten met perifeer arterieel vaatlijden de kans op occlusie verlagen ten opzichte van gebruik van heparine.</p> <p><i>Bronnen (Geraghty, 2011; Norgren, 2004; Samama, 1994; Swedenborg, 1996)</i></p>
-----------------------	---

Laagmoleculaire heparine (LMWH) vs. ASA en dipyridamol

Laag GRADE	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat LMWH tijdens en na bypassoperaties in patiënten met perifeer arterieel vaatlijden de kans op occlusie verlagen ten opzichte van gebruik van ASA/DIP.</p> <p><i>Bronnen (Geraghty, 2011; Edmondson, 1994)</i></p>
-----------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat LMWH na bypassoperaties in patiënten met perifeer arterieel vaatlijden de kans op overlijden verhoogd ten opzichten van gebruik van ASA/DIP.</p> <p><i>Bronnen (Geraghty, 2011; Edmondson, 1994)</i></p>
----------------------------	--

Laagmoleculaire heparine (LMWH) vs. placebo

Laag GRADE	<p>Er zijn voorzichte aanwijzingen dat laagmoleculaire heparine en een placebo even effectief zijn in het voorkomen van occlusie bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na bypassoperaties.</p> <p><i>Bronnen (Geraghty, 2011; Jivegard, 2005)</i></p>
-----------------------	---

ASA of ASA in combinatie met dipyridamol (ASA/DIP) vs. geen therapie of placebo

Laag GRADE	<p>Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van ASA of ASA/DIP de occlusie vermindert bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na bypassoperaties. Zeker bij de toepassing van kunststof.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; Clyne, 1987; Donaldson, 1985; Goldman, 1984; Green, 1982; Kohler, 1984; McCollum, 1991)</i></p>
-----------------------	--

Laag GRADE	<p>Er zijn aanwijzingen dat het risico op bloedingen en bijwerkingen groter is bij het gebruik van ASA of ASA/DIP ten opzichte van geen therapie of placebo bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na bypass operaties.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; Clyne, 1987; Donaldson, 1985; Goldman, 1984; Green, 1982; Kohler, 1984; McCollum, 1991)</i></p>
-----------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of het gebruik van ASA of ASA/DIP de kans op overlijden vergroot of verlaagd ten opzichte van geen therapie of placebo bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na bypass operaties.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; Clyne, 1987; Donaldson, 1985; Goldman, 1984; Green, 1982; Kohler, 1984; McCollum, 1991)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of het gebruik van ASA of ASA/DIP de kans op amputaties vergroot of verlaagd ten opzichte van geen therapie of placebo bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden na bypass operaties.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; Clyne, 1987; Donaldson, 1985; Goldman, 1984; Green, 1982; Kohler, 1984; McCollum, 1991)</i></p>
----------------------------	---

ASA of ASA in combinatie met dipyridamol (ASA/DIP) versus pentoxifylline (PTX)

Zeer laag GRADE	<p>Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat de kans op doorgankelijkheid wordt vergroot wanneer na een bypassoperatie PTX wordt gegeven in plaats van ASA of ASA/DIP.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; Lucas, 1984; Raithel, 1987)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of bij gebruik van PTX de kans op bijwerkingen vergroot of verlaagd ten opzichte van het gebruik van ASA of ASA/DIP na een bypassoperatie bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; Lucas, 1984; Raithel, 1987)</i></p>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of pentoxifylline of ASA of ASA/DIP de kans op overlijden vergroot of verlaagd na een bypassoperatie bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; Lucas, 1984; Raithel, 1987)</i></p>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of pentoxifylline of ASA of ASA/DIP de kans op een amputatie vergroot of verlaagd na een bypassoperatie bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; Lucas, 1984; Raithel, 1987)</i></p>
----------------------------	--

Clopidogrel in combinatie met ASA versus ASA

Matig GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat de toepassing van clopidogrel/ASA de kans op doogankelijkheid vergoot ten opzichte van het gebruik ASA alleen bij bypassoperatie met kunststof bypass materiaal onder de knie.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; CASPAR trial, 2010)</i></p>
Matig GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat de toepassing van clopidogrel/ASA de kans op bloedingen vergroot ten opzichte van ASA bij het gebruik bij bypassoperatie met autologe bypass materiaal.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; CASPAR trial, 2010)</i></p>
Matig GRADE	<p>Het is waarschijnlijk dat de toepassing van clopidogrel/ASA de kans op amputaties verlaagt ten opzichte van het gebruik van ASA alleen bij bypass operaties met kunststof bypass materiaal onder de knie.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; CASPAR trial, 2010)</i></p>
Laag GRADE	<p>Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat de kans op overlijden wordt verlaagd door het gebruik van ASA na een bypassoperatie ten opzichte van clopidogrel/ASA.</p> <p><i>Bronnen (Bedenis, 2015; CASPAR trial, 2010)</i></p>

Samenvatting literatuur

OAC en TAR na bypass chirurgie

De review van Geraghty includeerde veertien gerandomiseerde trials met daarin 4970 patiënten. Onder andere de Nederlandse BOA-trial was geïncludeerd. De studiepopulaties bestonden zowel uit patiënten met claudicatio intermittens als patiënten met kritieke ischemie. Het aandeel claudicanten varieerde van 15% tot 83%. Voor zeven studies was geen informatie gegeven over de ziektestatus van de patiënten. In alle studies lag de gemiddelde leeftijd van patiënten boven 60 jaar.

De methodologische validiteit was slechts in twee RCT's goed (laag risico op bias). In vijf studies was de randomisatieprocedure onvoldoende beschreven en in zeven studies was niet duidelijk of de allocatie geblindeerd was. Behandelaars, patiënten of de uitkomstbeoordelaar waren niet geblindeerd voor de toewijzing van de behandeling in tien studies en dit was onvoldoende beschreven in twee studies. Vier studies hadden een verhoogd risico op bias vanwege onvolledige follow-up van patiënten, en drie studies hadden een verhoogd risico op bias vanwege selectieve uitkomstrapportage. In de review van Geraghty zijn de uitkomsten berekend als de peto odds ratio. De odds ratio is een kansverhouding dat een uitkomst zich voordoet tegenover de kans dat een uitkomst zich niet voordoet. De peto odds ratio is bijna gelijk aan een odds ratio, maar wordt anders berekend waardoor deze meer geschikt is voor zeldzame uitkomsten. Wanneer het achtergrond risico laag is, zoals in onderstaande tekst, mag de (peto) odds ratio worden geïnterpreteerd als het relatieve risico.

De review van Bedenis (2015) includeerde zestien gerandomiseerde trials met daarin 5683 patiënten. Daarin werden onder andere de BOA en de CASPAR trial geïncludeerd. In zeven van de geïncludeerde had ongeveer 30% claudicatio intermittens en ongeveer 70% kritieke ischemie. In drie studies was deze verdeling ongeveer gelijk (50/50). Eén studiepopulatie bestond bijna geheel uit patiënten met kritieke ischemie (>95%). De overige studies hebben geen informatie over de ziektestatus van de patiënten beschreven. In vijftien studies was de leeftijd boven de 60 jaar, en waarvan in negen studies de gemiddelde leeftijd boven de 65 jaar was.

De methodologische validiteit was slechts in één studie volledig wat een laag risico op bias impliceert. In de overige studies was de beschrijving van de gebruikte onderzoeksdesign vaak onvolledig beschreven waardoor niet kon worden bepaald wat het risico op bias zal zijn. Dit geldt voor belangrijke items zoals de blinding van de allocatie, de randomisatiemethode en het blinderen van de studiedeelnemers.

Resultaten

VKA versus geen VKA

Vier studies (N=890) onderzochten de effectiviteit van VKA versus geen VKA. Uit gepoolde analyses met drie (n=276) tot vier studies (N=890) na drie, zes en twaalf maanden en na twee of vijf jaar bleek dat occlusie minder vaak voorkwam in de interventiegroep met een VKA. Echter, dit verschil was enkel na twaalf maanden significant verschillend (peto OR: 0,70; 95%-BI: 0,49 tot 0,99; $I^2=66\%$). Het aantal amputaties was na drie, en zes maanden en na twee en vijf jaar significant lager in de interventiegroep in twee (N=212) tot drie (N=276) studies. De peto odds ratio varieerde tussen 0,27 (95%-BI: 0,10 tot 0,72; $I^2=49\%$) na drie maanden tot 0,50 (95%-BI: 0,26 tot 0,96; $I^2=45\%$) na twee jaar. Drie studies (N=268) beschreven mortaliteit na drie, zes en twaalf maanden en na twee en vijf jaar. Mortaliteit bleek minder vaak voor te komen in de interventiegroep, maar was enkel na twaalf maanden significant lager (peto OR: 0,45; 95%-BI: 0,21 tot 0,97; $I^2=0\%$).

In de vier studies werden acht incidenten beschreven waarbij patiënten vanwege bloedingen in het ziekenhuis moesten worden opgenomen. Deze waren allen in de interventiegroep.

De resultaten zijn daarnaast nog apart geanalyseerd voor autologe vene en voor kunststof bypasses in subgroep-analyses. Bij bypasschirurgie met autologe vene werden de eindpunten gemeten na drie en twaalf maanden en na twee en vijf jaar. Uit meta-analyses met drie (N=243 tot 586) tot vier (N=650) studies bleek geen significant verschil in het risico op occlusie tussen de interventiegroep met VKA en de controlegroep zonder VKA. Een uitzondering hierop was de meting na zes maanden waaruit bleek dat het risico op occlusie significant lager was na gebruik van VKA (peto-OR: 0,40; 95%-BI: 0,17 tot 0,95; $I^2=0\%$). Het risico op amputatie was in een meta-analyse met twee studies (N=176) na vijf jaar significant in het voordeel van de interventiegroep met VKA (peto-OR: 0,29; 95%-BI: 0,14 tot 0,60; $I^2=0\%$). Op andere meetmomenten was dit verschil niet significant. Er was op geen van de meetmomenten een significant verschil in het risico op overlijden tussen de interventie- en controlegroep.

Bij bypass chirurgie met kunststof werd tevens gemeten na drie en twaalf maanden en na twee en vijf jaar. Het risico op occlusie was lager in de interventiegroep, maar enkel na vijf jaar was dit verschil significant (peto-OR: 0,43; 95%-BI: 0,26 tot 0,73; $I^2=42\%$). Het risico op amputatie of overlijden was in één studie onderzocht (N=33). Deze onderzoeksgroep lijkt te klein om een zeldzame uitkomstmaat te kunnen onderzoeken. Geen van de uitkomsten was significant verschillend.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat occlusie is met twee niveaus verlaagd vanwege de beperkingen in de studie-opzet (de studies waren onder andere niet geblindeerd of de blindering was onvoldoende beschreven) en de onnauwkeurige resultaten (imprecision). De bewijskracht voor de uitkomstmaten amputatie is met één niveau verlaagd vanwege inconsistente resultaten (een klinisch relevant verschil wordt niet voor alle meetmomenten gevonden). Er is voor deze uitkomstmaat niet afgetrokken voor beperkingen in de studieopzet, aangezien het niet waarschijnlijk is dat de beperkingen in de studieopzet hebben geleid tot meer amputaties. De bewijskracht voor de uitkomstmaten overlijden en bloedingen is met twee niveaus verlaagd gezien de zeer lage incidentie van de uitkomsten.

VKA versus ASA/DIP

Twee studies (N=1637), waaronder de BOA trial, onderzochten het gebruik van een VKA ten opzichte van ASA of ASA/DIP na drie, zes, twaalf en 24 maanden. Het effect op occlusie varieerde tussen een peto odds ratio van 0,89 (95%-BI: 0,69 tot 1,15) en 0,99 (95%-BI: 0,81 tot 1,22), en was niet significant.

Subgroep-analyses werden uitgevoerd voor de toepassing van een VKA ten opzichte van ASA bij bypasschirurgie met autologe vene of kunststof. Een meta-analyse van twee studies (N=1637) liet zien dat VKA een significant lager risico op occlusie gaf bij gebruik van autologe vene, na drie, zes, twaalf en 24 maanden. De peto-odds ratio bij het gebruik van autologe vene liep uiteen van 0,71 na zes maanden (95%-BI: 0,53 tot 0,92) tot 0,59 (95%-BI: 0,46 tot 0,76) na 24 maanden. Daarnaast bleek dat bij kunststof bypass het risico op occlusie juist significant hoger was bij gebruik van de een VKA. Na twaalf maanden was de peto-odds ratio 1,33 (95%-BI: 1,02 tot 1,74) en na 24 maanden 1,41 (95%-BI: 1,11 tot 1,80).

Er werden geen uitkomsten beschreven over bloedingen, amputaties of overlijden.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is met één niveau verlaagd gezien de beperkingen in het studiedesign. In de BOA trial was toewijzing van de interventie niet geblindeerd en in de studie van Schneider waren meerdere beperkingen in het design.

Laagmoleculaire heparine (LMWH) vs. heparine

Drie studies onderzochten het gebruik laagmoleculaire heparine (LMWH) ten opzichte van heparine. Uitkomsten op occlusie werden gemeten na 24 uur, na tien en 30 dagen (Norgren, 2004; Samama, 1994; Swedenborg, 1996). In de RCT's van Norgren en Swedenborg werd heparine direct voor de operatie gegeven. Postoperatief werd in beide groepen anderen middelen gebruikt zoals ASA, clopidogrel, maar ook heparine of LMWH. De RCT van Samama gaf de heparine perioperatieve en tweemaal daags tot tien dagen postoperatief. Een meta-analyse van twee studies (N=507) presenteerde een significante peto odds ratio van 0,54 (95%-BI: 0,33 tot 0,90; $I^2=4\%$) voor occlusie na 30 dagen in het voordeel van LMWH. Het verschil was ook significant in het voordeel van LMWH na tien dagen, maar hiervoor was enkel het resultaat van één studie beschikbaar. Resultaten werden niet apart gepresenteerd voor autologe en kunststof vene. Er werden geen andere uitkomsten dan occlusie gepresenteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is met twee niveaus de korte follow-up duur, waardoor en geen direct bewijs is voor de effecten over een lange termijn (indirectheid).

LMWH versus ASA/DIP

Eén studie onderzocht onder 200 patiënten het effect van een behandeling van drie maanden met laagmoleculaire heparine ten opzichte van ASA/DIP (Edmondson, 1994). Occlusie was gemeten na zes en twaalf maanden. Op beide metingen was een significant voordeel voor LMWH, maar op twaalf maanden was dit verschil niet meer statistisch significant voor een klinisch relevant verschil (peto odds ratio: 0,52; 95%-BI: 0,29 tot 0,96). Gedurende de follow-up overleden 9/94 deelnemers uit de laagmoleculaire heparine-groep en 2/106 in de ASA/DIP groep. Er kwamen geen bloedingen voor.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor oclusie is met twee niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de studieopzet (patiënten werden niet geblindeerd voor de toewijzing van de interventie), en één niveau vanwege impressie (geen klinisch relevant verschil na 12 maanden). De bewijskracht voor overlijden is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de studieopzet (patiënten werden niet geblindeerd voor de toewijzing van de interventie), en twee niveaus vanwege impressie (zeer kleine aantallen, en geen klinisch relevant verschil na 12 maanden).

LMWH versus placebo

Eén studie zonder beperkingen in de studieopzet onderzocht onder 227 studiedeelnemers laagmoleculaire heparine ten opzichte van een placebo (Jivegard, 2005). Na één, drie en twaalf maanden was er geen significant verschil tussen de twee behandelopties in het voorkomen van occlusie. Andere uitkomsten werden niet gepresenteerd. Resultaten werden niet apart gepresenteerd voor autologe en kunststof vene.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de studieopzet (patiënten werden niet geblindeerd voor de toewijzing van de interventie) en twee niveaus vanwege impressie (zeer kleine aantallen, en geen klinisch relevant verschil na twaalf maanden).

ASA of ASA/DIP versus geen therapie of placebo

Zes studies onderzochten bij 966 patiënten de effectiviteit van ASA of ASA/DIP ten opzichte van een placebo (Clyne, 1987; Donaldson, 1985; Goldman, 1984; Green, 1982; Kohler, 1984; McCollum, 1991). De studies waren dubbelblind uitgevoerd. In drie studies was de blindering van de allocatie van de behandeling niet duidelijk beschreven waardoor het onduidelijk is of de methode bias heeft geïntroduceerd. Daarnaast had één studie een aanzienlijke studie-uitval (42%).

Alle geïnccludeerde studies onderzochten de passerbaarheid van de aders op twaalf maanden en bijwerkingen van de therapie. Hieruit bleek dat de passerbaarheid significant verbeterde na gebruik van ASA of ASA/DIP ten opzichte van de placebobehandeling (OR: 0,42; 95%-BI: 0,22 tot 0,83; $I^2=68\%$). Bijwerkingen kwamen meer voor in de interventiegroep (58 in de interventiegroep, 36 in de controlegroep), maar het verschil was niet significant, ondanks dat er wel een duidelijke trend in het voordeel van de placebobehandeling met een odds ratio van 1,55 (95%-BI: 1,00 tot 2,41; $I^2=0\%$). Daarnaast was in zes studies specifiek gekeken naar het aantal

gastro-intestinale bijwerkingen. Deze kwamen in totaal 90 keer voor (54 in de interventiegroep, 36 in de controlegroep), maar dit aantal was niet significant verschillend tussen de twee groepen (OR: 1,44; 95%-BI: 0,92 tot 2,24; $I^2=0\%$). Het aantal ernstige bloeding was gemeten in twee studies (N=598). Dit aantal was hoger in de interventiegroep (19 vs. 9) maar niet significant verschillend (OR: 1,88; 95%-BI: 0,85 tot 4,16; $I^2=0\%$). Het risico op overlijden was in twee studies (N=750) gemeten en was voor beide behandelgroepen vrijwel gelijk (OR: 0,84; 95%-BI: 0,56 tot 1,26; $I^2=0\%$). Amputaties was slechts in één studie gemeten (N=148) en kwam minder voor na behandeling ASA of ASA/DIP, maar het verschil was niet significant (OR: 0,55; 95%-BI: 0,21 tot 1,44).

Een subgroepanalyse van twee (N=642) en vier (N=222) studies waarbij de effectiviteit apart was beoordeeld voor autologe vene en kunststof implantaten, liet zien dat met name patiënten behandeld met een kunststof implantaat significant betere passeerbaarheid hebben na gebruik van ASA ten opzichte van een placebobehandeling. Meting na één, drie, zes en twaalf maanden toonde alleen een significant verschil aan in het voordeel van de behandelgroep. De odds ratio op passeerbaarheid bij kunststof vene na 12 maanden was 0,19 (95%-BI: 0,10 tot 0,36). De toepassing van ASA na een bypass met autologe vene was enkel na twaalf maanden significant beter (OR: 0,69; 95%-BI: 0,48 tot 0,99). Op andere meetmomenten, één, drie, zes en vierentwintig maanden, was dit verschil niet significant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat passeerbaarheid is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet. De bewijskracht is niet verlaagd vanwege de hoge heterogeniteit (inconsistentie) omdat deze verklaard werd door de klinische verschillen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; vanwege het feit dat het betrouwbaarheidsinterval zowel de grens met een niet significant verschil aanduidde (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernstige bloedingen is met twee niveaus verlaagd gezien het feit dat het betrouwbaarheidsinterval zowel een voordeel in de richting van de interventie als een klinische relevant effect in het voordeel van de controlebehandeling aanduidde (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat amputaties is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; met twee niveaus vanwege het lage aantal studiedeelnemers bij het evalueren van een zeldzame uitkomstmaat (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overlijden is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; met twee niveaus vanwege het lage aantal studiedeelnemers bij het evalueren van een zeldzame uitkomstmaat (imprecisie).

ASA of ASA/DIP versus pentoxifylline (PTX)

Twee studies (N=151) onderzochten de effectiviteit van ASA of ASA/DIP ten opzichte van PTX (Lucas, 1984; Raithel, 1987). De studie van Lucas had veel klinische heterogeniteit in de toepassing van de bypasses wat betreft materialen, enkele en meerdere bypasses. De studie van Raithel beschreef onvoldoende hoe de allocatie van de behandeling was geblindeerd waardoor het niet duidelijk is de methode heeft geleid tot bias.

Een meta-analyse kon worden uitgevoerd voor de meting van oclusie van het transplantaat na zes maanden. Hieruit bleek dat het oclusie mogelijk kleiner was in de groep behandeld met pentoxifylline, maar het betrouwbaarheidsinterval sloot de effectiviteit van beide interventies niet uit (OR: 1,32; 95%-BI: 0,56 tot 3,11; $I^2=0\%$). Voor meetmomenten na één, drie en twaalf maanden waren slechts resultaten van één studie beschikbaar. Hiermee kon de effectiviteit van de behandeling niet worden aangetoond nog worden uitgesloten. Eén studie onderzocht het verschil in bijwerkingen en het effect op het aantal amputaties dan wel overlijden. Echter, vanwege de kleine onderzoeksgroep ($n=118$) en de lage prevalentie van de uitkomstmaten kon geen verschil worden aangetoond dan wel uitgesloten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat oclusie, bijwerkingen, amputaties en overlijden is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet; met twee niveaus vanwege het feit dat een klinische relevant verschil niet kon worden aangetoond nog worden uitgesloten (imprecisie). Er waren geen uitkomsten voor en bloedingen.

Clopidogrel in combinatie met ASA versus ASA

Eén studie met daarin 851 patiënten onderzocht de effectiviteit van clopidogrel/ASA ten opzichte van ASA in een populatie met autologe en kunststof bypass materiaal over een periode van 24 maanden. Deze studie, de CASPAR trial, heeft een laag risico op bias dankzij de valide methodologische studieopzet.

De doorgankelijkheid (patency) was voor beide groepen niet significant verschillend (OR 0,95; 95%-BI 0,69 tot 1,31). Een subgroep-analyse toonde aan dat clopidogrel/ASA wel een significant kleinere kans geeft op laesies bij toepassing bij een bypass met kunststof bypass materiaal (OR 0,53; 95%-BI 0,32 tot 0,88; NNT=150 minder per 1000). Daarnaast kwamen er ook meer bloedingen voor bij de toepassing van clopidogrel/ASA dan bij ASA alleen (OR 2,65; 95%-BI 1,69 tot 4,15). Kleine en gemiddeld grote bloedingen kwamen significant meer voor clopidogrel/ASA dan bij ASA, terwijl het aantal grote bloedingen niet significant verschilde. Een subgroep-analyse liet bij 598 patiënten zien dat bij autoloog bypass materiaal het aantal bloedingen significant hoger was na clopidogrel/ASA (OR 2,46; 95%-BI 1,33 tot 4,53; NNT=68 meer per 1000) terwijl dit bij kunststof bypass materiaal meer gelijk verdeeld was. Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor de subgroep voor gemiddeld grote bloedingen (autologe vene: OR 5,75; 95%-BI 1,26 tot 26,17). Voor de uitkomstmaat amputaties leek er geen verschil te zijn. Een subgroep-analyse toonde echter aan dat amputaties significant minder voorkwamen bij patiënten die clopidogrel/ASA kregen na een bypass behandeling met kunststof vene (OR 0,44; 95%-BI 0,21 tot 0,91). Bij autologe vene was er geen significant verschil. Overlijden kwam minder voor na het gebruik van ASA maar dit verschil was niet significant. Een effect kan daarom niet worden aangetoond nog worden uitgesloten.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat doorgankelijkheid (patency), bloedingen en amputatie is met één niveau verlaagd. De resultaten zijn gebaseerd op een valide onderzoeksopzet, en tonen een significant verschil aan. Door het maken van subgroepen gaat de power echter omlaag en is de optimal information size echter niet meer gehaald (imprecisie). De bewijskracht voor de uitkomstmaat overlijden is met twee niveaus verlaagd omdat er geen klinisch relevant verschil kon worden aangetoond nog worden uitgesloten (imprecisie).

Resultaten: overige vergelijkingen

Naast bovengenoemde vergelijkingen werden ook de volgende vergelijkingen gemaakt: 1) ASA/DIP vs. indobufen; 2) ticlopidine versus placebo; 3) ASA versus prostaglandin E1; en 4) ASA versus naftidrofuryl.

Voor elk van deze vergelijkingen was steeds maar één trial beschikbaar met daarin 99 tot 113 patiënten. Voor geen van deze middelen werd een overtuigend effect gevonden op één van de gedefinieerde uitkomsten. Dit was het gevolg van het lage aantal deelnemers in de meta-analyse dan wel individuele studies wat waarschijnlijk leidde tot de onduidelijkheid rondom de geschatte effecten van wege het brede betrouwbaarheidsintervallen. Gezien het feit dat de middelen in de vergelijkingen niet allemaal in Nederland verkrijgbaar zijn, is er geen uitgebreide beschrijving van opgenomen.

Kosteneffectiviteit

Er is één studie gevonden waarin de kosteneffectiviteit van medicatie is vergeleken met revascularisatie (Holler, 2006). Hierin werd phollostaglandin E1 vergeleken met PTA of bypass. De resultaten toonde aan dat dit middel minder kosteneffectief is dan PTA of bypass. Echter, dit middel wordt in Nederland niet toegepast. Zodoende is deze informatie niet meegewogen in de literatuuranalyse.

Zoeken en selecteren

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

Welke medicamenteuze behandeling is het meest effectief en veilig bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden patiënten aansluitend op bypasschirurgie?

- P: Patiënten met perifeer arterieel vaatlijden die recentelijk behandeld zijn met bypasschirurgie
- I: Medicamenteuze behandeling ter behandeling van vasculaire laesies (secundaire preventie)
- C: Een andere vorm van medicamenteuze therapie of placebo
- O: Vasculaire occlusie en bloedingen (primaire uitkomstmaat); amputatie, bijwerkingen of overlijden (secundaire uitkomstmaat)

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

De literatuurzoekactie leverde 80 treffers op. De reviews werden geïncludeerd wanneer ze systematisch waren uitgevoerd, primaire preventie onderzochten bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden in de vorm van antitrombotische therapieën ten opzichte van een andere vorm van een antitrombotische therapie of niets doen en tenminste resultaten presenteerde over vasculaire occlusie, restenose, bloedingen, amputatie, bijwerkingen of overlijden. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie negentien reviews voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens zeventien reviews geëxcludeerd (zie exclusietabel), en twee reviews definitief geselecteerd.

Vervolgens is een nieuwe zoekactie uitgevoerd om de geïncludeerde reviews actueel te maken. Zodoende is er op 30 december 2014 gezocht naar literatuur vanaf 2008 in Medline (OVID), Embase en CENTRAL (onderdeel van de Cochrane Library) gezocht naar gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT's). De literatuurzoekactie leverde 237 treffers op. RCT's werden geïncludeerd wanneer ze aansloten op inclusiecriteria van de geselecteerde systematische reviews. Vijftien artikelen werden geselecteerd op basis van de titel of samenvatting. Na raadpleging van de volledige tekst werden alle artikelen geëxcludeerd (zie exclusietabel).

(Resultaten)

In totaal zijn twee systematisch reviews opgenomen in de literatuuranalyse waarin een vorm van antitrombotische therapie na bypasschirurgie is onderzocht (Bedenis, 2015; Geraghty, 2012). De review van Geraghty onderzocht de effectiviteit en veiligheid van antitrombotische therapieën na bypasschirurgie. De review van Bedenis et al. onderzocht de effectiviteit en veiligheid van antiplaatjesmiddelen na bypasschirurgie. Ondanks de distinctie tussen de twee behandelingen zijn enkele RCT's in beide reviews opgenomen, namelijk wanneer de RCT een vergelijking maakt tussen anticoagulantia en een trombocytenuitremmer.

De evidence tabellen en beoordeling van individuele studiekwaliteit van beide reviews kunt u in onder het tabblad Onderbouwing vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2016

Laatst geautoriseerd : 05-08-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 19;2:CD000535. PMID: 25695213.
- Geraghty AJ, Welch K. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 15;(6):CD000536. PMID: 21678330.
- Holler D, Claes C, Von DS. Cost-utility analysis of treating severe peripheral arterial occlusive disease. *Int J Angiol* 2006; 15: 25-33.

Interventies bij kwetsbare ouderen met Perifeer Arterieel Vaatlijden

Uitgangsvraag

Hoe dienen kwetsbare ouderen met kritieke ischemie behandeld te worden?

Aanbeveling

Juist bij kwetsbare ouderen lijkt een amputatie voorkomen te moeten worden vanwege de zeer matige revalidatiekansen. Overweeg een conservatief beleid en zo nodig een interventie (percutaan of operatief). Bij noodzaak tot amputatie dient een zo laag mogelijk niveau te worden overwogen.

Als er twijfel is over de kwetsbaarheid van de oudere patiënt, kan de geriater of de internist ouderengeneeskunde geconsulteerd worden om de kwetsbaarheid te beoordelen middels bijvoorbeeld het CGA.

Overwegingen

De geriatrische patiënt onderscheidt zich van andere patiënten door (NVKG 2010; Richtlijn 'Comprehensive geriatric assessment'):

- de (grote kans op) kwetsbaarheid of 'het wankelende lichamelijke, psychische en sociale evenwicht';
- de meestal hoge leeftijd;
- ziektebeelden en/of handicaps die met hoge leeftijd zijn geassocieerd;
- de interacterende multi-morbiditeit;
- de grote individuele variabiliteit;
- het vaak prevaleren van verbetering van zelfredzaamheid, mobiliteit en kwaliteit van leven boven verlenging van levensduur.

Er moet dus specifiek aandacht zijn bij de categorie patiënten met PAV voor:

- algemeen functioneren/ zelfredzaamheid;
- complicaties of ziekte die zich presenteren via geriatrische syndromen (delier, valincidenten);
- verminderde aanwezigheid van sociale ondersteuning;
- verminderde gewaarwording van problemen tijdens de behandeling door de patiënt ten gevolge van cognitieve achteruitgang of visusstoornissen;
- polyfarmacie;
- voedingsstatus;
- voorkomen van vermijdbaar functieverlies.

Het is van belang om naast de vasculaire problemen ook de mate van kwetsbaarheid te beoordelen. Voor kwetsbare ouderen moet voortdurend overwogen worden of een (primaire) amputatie niet beter is. Helaas zijn er nog steeds geen goede predictiemodellen die met grote zekerheid, op het niveau van de individuele patiënt, kunnen voorspellen of een revascularisatieprocedure bij kritieke ischemie, en dan met name bij weefselverlies, tot

een goede uitkomst lijdt. De Prevent III (Prevention of Infragenual Vein Graft Failure) risicoscore bevat 5 items: dialyse (4 punten), weefselverlies (3 punten), >74 jaar (2 punten), coronair lijden (1 punt) en hematocriet <30 (2 punten). Bij 8 of meer punten is de amputatievrije overleving minder dan 50% na 1 jaar (Schanzer 2009). Ook de FINNVASC (punten voor diabetes mellitus, voetgangreen, coronair lijden en spoedoperatie) en de BASIL score (weefselverlies, BMI, kreatinine, leeftijd, roken, coronair lijden en enkeldruk) voorspellen matig (Moxey 2013). Wel kunnen dit goede hulpmiddelen zijn bij individuele keuzes, maar de voorspellende waarde is nog te grof om bijvoorbeeld geheel af te zien van behandeling. Daarvoor is er te veel onzekerheid in deze modellen. In de literatuur zijn er op basis van observationeel onderzoek een aantal patiënten kenmerken gedefinieerd waarbij overwogen kan worden een terughoudend (lees conservatief) beleid in te stellen:

- Hulpbehoevende patiënten (non-ambulant) of dementie.(Flu 2012, Taylor 2006)
- Bij gecombineerd hart- en nierlijden.(Engelhardt 2012)
- Bij een enkeldruk van >70 mmHg.(Chiriano 2010)
- Bij een PIII score >7. (Schanzer 2009)
- Bij hartlijden, in combinatie met Fontaine IV en hoge leeftijd.(Rollins 2013)
- Bij nierlijden en CVA in combinatie met hoge leeftijd en Fontaine IV.(Garg 2014)

Door de complexiteit van de comorbiditeit, polyfarmacie en cognitieve stoornissen kan het van belang zijn dat voor een behandelplan multidisciplinair overleg wordt gevoerd tussen de vaatchirurg en geriater of internist ouderengeneeskunde en in het geval dat een amputatie wordt overwogen, de revalidatiearts (zie richtlijn Amputatie prothesiologie onderste extremiteit, 2012). Dit kan geschieden door specifieke patiëntcategorieën te selecteren voor intensievere perioperatieve begeleiding door een generalistisch medisch specialist met ervaring in de ouderenzorg en het geriatrische team. Om de mate van kwetsbaarheid systematisch te beoordelen kan het Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) gebruikt worden. Door middel van een CGA kan bij kwetsbare ouderen meer duidelijkheid ontstaan over de risico's van de ingreep en de te verwachten kwaliteit van leven, zelfredzaamheid en institutionalisering na operatie. De richtlijn CGA bevat specifieke screeningslijsten voor de diverse domeinen binnen het CGA welke gebruikt kunnen worden om kwetsbaarheid te beoordelen (NVKG 2013, Addendum Comprehensive Geriatric Assessment bij consult en medebehandeling). Ook kan afstemming plaats vinden met de huisarts over de mate van kwetsbaarheid.

Niet bij iedere oudere patiënt hoeft een CGA plaats te vinden. Een CGA kost veel tijd en is daardoor kostbaar. Deze beoordeling vindt bij voorkeur plaats als er een indicatie is voor bypass of amputatie en de vaatchirurg of een behandelaar met geriatrische competenties twijfelt over de kwetsbaarheid van de patiënt. Dit kan op de preoperatieve polikliniek plaats vinden door een anesthesiemedewerker of op de polikliniek vaatchirurgie. In het addendum CGA bij consult en medebehandeling wordt een aantal screeningsinstrumenten genoemd die hiervoor gebruikt kunnen worden (NVKG 2013). Enkele van deze lijsten screenen op kwetsbaarheid of risico op functieverlies (zoals bijvoorbeeld de ISAR-HP), andere meer op geriatrische syndromen, zoals een delier risicoschatting of de VMS screeningsbundel (vier domeinen: delier, vallen, ondervoeding en functionaliteit). Het is van belang dat deze screening systematisch plaats vindt, maar dat er ook mogelijkheid blijft om in specifieke gevallen de mening van de geriater te vragen. Bij verdenking op kwetsbaarheid op basis van uitkomsten van screening is het zinvol preoperatief poliklinisch te verwijzen naar de polikliniek geriatrie voor een verder assessment middels een volledig CGA en optimalisatie van de preoperatieve situatie. Wanneer de patiënt ook voor het perifeer arterieel vaatlijden in de eerste lijn is behandeld kan aanvullend de huisarts benaderd worden

om informatie in te winnen over de kwetsbaarheid van de patiënt. Op grond van de uitkomst van een analyse kan een begeleidingsprogramma worden opgesteld. Preoperatieve en perioperatieve aanbevelingen (onder andere delierpreventie) kunnen gegeven worden en adviezen omtrent nazorg. Daarbij moet bij kwetsbare ouderen met een sterk verhoogd risico op (geriatrie) complicaties overwogen worden structurele medebehandeling door klinisch geriater of internist ouderengeneeskunde af te spreken. Ten minste is de geriater of internist ouderengeneeskunde medeverantwoordelijk voor goede protocollering om geriatrie expertise in te zetten.

Bij het behandelplan bij KI is het primaire doel beperking van functieverlies en behoud van kwaliteit van leven. Daarnaast zijn pijnbestrijding, bevorderen van (eventuele) wondgenezing belangrijke zaken om aandacht aan te geven. Voor kwetsbare ouderen zou een uitgebreide vasculaire ingreep, alleen om het been te behouden, wellicht een brug te ver zijn. Het is een uitdaging om patiëntengroepen te definiëren waarvoor een korte en snelle interventie (amputatie) kan worden gekozen of waar een conservatief beleid gerechtvaardigd is en de pijn voldoende bestrijd kan worden. In een groot Nederlands cohort onderzoek in acht ziekenhuizen, bleek uit declaratiegegevens dat na het stellen van de diagnose "rustpijn" (DBC 419, Fontaine III) binnen één jaar 5 tot 46% van de patiënten conservatief behandeld wordt. Dit percentage was voor patiënten met weefselverlies (DBC 420, Fontaine IV) 9 tot 35%. (interne communicatie Achmea, 2013). Het kan inderdaad zo zijn dat bij een kwetsbare oudere de genezing van het ischemische ulcus als doel minder belangrijk is en een persisterend (chronisch) ulcus met goede wondzorg en pijnbestrijding geaccepteerd kan worden (Richtlijn pijnbestrijding bij kwetsbare ouderen, Verenso, 2011). Dit laatste wordt ter overweging gegeven met de volgende onderbouwing en afwegingen uit de literatuur:

- De over-all mortaliteit is bij patiënten met weefselverlies hoog: 35% binnen 3 jaar en 46% binnen 5 jaar. (Rollins 2013)
- Bij conservatieve behandeling van het ischemische ulcus ligt de amputatievrije overleving na 1 jaar rond de 50%. (Biancari 2013)
- Amputatievrije overleving met genezen wonden is na bypasschirurgie slechts rond de 50%. (Soderstrom 2008)
- 10%-40% van de patiënten met een functionerende bypass is daar klinisch niets mee opgeschoten binnen 1 tot 2 jaar. (Taylor 2007, Simons 2010)
- Na revascularisatie is bij 70% van de patiënten na 1 jaar een klinische vooruitgang waar te nemen. (Lindgren 2014)
- Een uitgesteld revascularisatie na een "mislukte" conservatieve of percutane behandeling beïnvloedt mortaliteit en amputatiekans niet. (Chiriano 2010, Garg 2014)

Op grond van de gevonden literatuur konden er geen gegronde en objectieve redenen worden gevonden om bij kwetsbare ouderen primair voor een amputatie te kiezen. Ook kan voorzichtig worden geconcludeerd dat ook bij kwetsbare ouderen een zo laag mogelijke amputatie overwogen moet worden, afhankelijk van de revalidatiekansen. Het alternatief kan zijn om bij een acceptabele pijnbeleving en bij een stabiel ulcus of beperkte en stabiele necrose een non-operatief beleid bestaande uit wondzorg en/of pijnbestrijding in te stellen.

Door patiënten zelf wordt aangegeven dat een goede communicatie en ondersteuning heel belangrijk zijn bij het nemen van een beslissing over welke behandeloptie het beste is. Omdat er veel problemen kunnen spelen in

deze situatie, is specifieke aandacht gewenst voor het signaleren van mogelijke problemen: mentaal, maatschappelijk of praktisch.

Inleiding

In de richtlijn van 2005 werd geconcludeerd dat bypass chirurgie en endovasculaire technieken effectief zijn in het voorkomen van een amputatie en dat, indien amputatie dreigt, een revascularisatie moet worden overwogen. Het woord "overwogen" is gebruikt, omdat deze patiëntengroep vaak veel comorbiditeit heeft, resulterend in een beperkte levensverwachting. Terughoudendheid met belastende interventies lijkt wellicht op z'n plaats. Uit cohortonderzoek blijkt wel dat de ouderen boven de 80 jaar na een endovasculaire procedure acceptabel zelfstandig kunnen functioneren (Lejay, 2012). Ook blijkt uit subgroepanalyse in de BASIL trial dat een percutane behandeling de voorkeur zou kunnen hebben, boven chirurgische revascularisatie, bij patiënten met ernstige comorbiditeit en een beperkte levensverwachting (Bradbury, 2010). Een "endovascular first approach" blijkt bij geselecteerde patiënten geen invloed op de amputatievrije-overleving te hebben (Garg, 2014). Echter bij ongeselecteerde patiëntengroepen in de BASIL trial blijkt het omgekeerde (Bradbury, 2010). Het lijkt van belang om patiëntengroepen te definiëren die wellicht beter af zijn met een conservatief beleid (= beperkt tot wondbehandeling en pijnbestrijding). Ook is het de vraag of een primaire amputatie in sommige gevallen niet de beste optie is.

Conclusies

Zeer laag GRADE	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat kwaliteit van leven bij kwetsbare ouderen hoger is na een revascularisatie dan na een amputatie. <i>Bronnen (Bosma, 2013)</i>
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een lagere leeftijd (<65 jaar) of een amputatie onder de knie beter functioneren een jaar na de ingreep dan ouderen of patiënten met een amputatie boven de knie. <i>Bronnen (A2: Fleury, 2013; B: Nehler)</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er een negatieve associatie bestaat tussen beperkt fysiek functioneren, comorbiditeiten beperkte cognitie en psychisch welbevinden (geen vertrouwen hebben in effectiviteit van interventie) en functieniveau na de amputatie. <i>Bronnen (A2: Fleury, 2013)</i>
Niveau 3	Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen dat bij een derde van de ouderen (>60 jaar) die een amputatie ondergaat perioperatief complicaties optreden. <i>Bronnen (B: Nehler, 2003)</i>

Niveau 3	<p>Er zijn zeer voorzichte aanwijzingen dat de perioperatieve mortaliteit na amputatie 10% is bij ouderen (>60 jaar).</p> <p><i>Bronnen (B: Nehler, 2003)</i></p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Amputatie ten opzichte van geen amputatie

De systematische review van Bosma (2013) onderzoekt revascularisatie (bypass of angioplastiek) ten opzichte van primaire amputatie op de uitkomst kwaliteit van leven bij patiënten met kritieke ischemie. In de review zijn drie observationele studies geïnccludeerd waarin 270 patiënten zijn onderzocht (gemiddelde leeftijd is niet beschreven). De resultaten van deze studies zijn opgenomen in de evidence tabel.

Resultaten

Drie observationele studies onderzochten de behandeluitkomsten na een amputatie (Thompson, 1995; Johnson, 1997 en Albers, 1996). In deze studies werden drie vergelijkingen gemaakt: 1) een femorodistale bypass vergeleken met een amputatie; 2) PTA, antitrombotische therapie en/of of bypasschirurgie versus amputatie na falen van andere behandelopties; en 3) arteriële reconstructie versus een amputatie onder de knie. Vanwege de heterogeniteit in de gemaakte vergelijking en het beperkt rapporteren of meten van de uitkomsten kunnen de resultaten niet kwantitatief worden samengevat in een meta-analyse maar zijn de resultaten kwalitatief beschreven.

Eén studie (Thompson, 1995) toonde in een cohort van 112 patiënten aan dat patiënten met een revascularisatie (n=86) minder last hadden van depressieve gevoelens ($p=0,04$), beter sociaal functioneerden ($p=0,01$) en mobieler waren ($p=0,01$) ten opzichte van patiënten met een primaire amputatie (n=26). Johnson et al. (1997) onderzochten 150 patiënten na zes en twaalf maanden. Deze studie maakte vergelijkingen binnen een groep en niet tussen de verschillende groepen. Uit de resultaten bleek dat patiënten met een endovasculaire behandeling of revascularisatie vooruit gingen op het gebied van mobiliteit, angst en depressie, leefstijl en zelfredzaamheid (ADL). Patiënten met een amputatie gingen enkel vooruit op leefstijl en zelfredzaamheid (ADL). Albers et al. 1996 onderzochten uitkomsten na drie, zes en twaalf maanden onder 38 patiënten. Loopvaardigheid en kwaliteit van leven was in het voordeel van de groep met revascularisatie, maar na twaalf maanden kon het verschil in kwaliteit van leven niet langer worden aangetoond nog worden uitgesloten.

Bewijskracht

Het niveau van de bewijskracht begon op laag omdat de resultaten zijn verkregen uit niet-gerandomiseerd cohortonderzoek. Dit type onderzoek heeft een hoog risico op bias vanwege "confounding by indication" omdat de keuze van de behandeling (mogelijk) is gemaakt op basis van patiënteigenschappen (selectiebias). Daarnaast is er gedowngrade vanwege de kleine patiëntaantallen per onderzochte factor en omdat de patiëntcohorten niet volledig uit kwetsbare ouderen bestonden (indirectheid).

Prognostische factoren voor behandeluitkomsten

De systematische review van Fleury (2013) beschrijft welke factoren een goede revalidatie met een prothese voorspellen bij ouderen na een amputatie ten gevolge van vasculaire aandoening. In de review zijn 60 studies geïnccludeerd, waaronder vijftien studies die kwantitatieve gegevens rapporteren over de relatie tussen potentieel prognostische factoren en de uitkomstmaat; een succesvolle plaatsing van een prothese. De resultaten van deze vijftien studies zijn overgenomen in de evidence tabel onder het tabblad onderbouwing. Alle geïnccludeerde studies zijn observationeel (vier retrospectief, elf prospectief), betreffende de oudere populatie (gemiddelde leeftijd varieert van 60 tot 77 jaar) en rapporteren over het succesvol aanmeten en/of gebruiken van een prothese, of het dagelijks functioneren met een prothese.

De observationele studie van Nehler (2003) beschrijft functionele uitkomsten bij ouderen (mediane leeftijd 62 jaar) na amputatie van een onderste extremiteit. De studie beschrijft het percentage mensen dat gebruik maakt van een prothese één jaar na de amputatie en het percentage mensen dat ambulant is (buitenshuis of alleen binnenshuis). In de analyse worden de uitkomsten vergeleken tussen subgroepen van leeftijd, de hoogte van de amputatie en het al dan niet aanwezig zijn van een mentale aandoening of het gebruiken van hulpmiddelen.

Prognostische factoren voor kwaliteit van leven of functioneren

De studies in de review van Fleury et al. (2013) hanteren verschillende uitkomstmaten met betrekking tot het succes van revalidatie na een amputatie. Daarnaast verschillen de studies in welke prognostische factoren zijn onderzocht. Gezien de verschillen tussen de geïnccludeerde studies, zijn in deze samenvatting de resultaten en referenties van de oorspronkelijke studies weergegeven.

De factoren die het succes van de revalidatie na een amputatie mogelijk negatief beïnvloeden zijn: een hoge leeftijd (>65 jaar), comorbiditeiten zoals hartfalen, een geschiedenis van een hersenbloeding, nierfalen, cognitieve beperkingen (ook gerelateerd aan een hogere leeftijd), premorbide functioneringsniveau, hoogte van de amputatie, gezondheid van de stomp, en psychosociale factoren (verminderde motivatie om te revalideren).

Mate van zelfstandig functioneren

In een studie met 217 patiënten tussen 77 en 81 jaar is zelfstandig functioneren onderzocht. Na zes maanden was bij 64% van de patiënten met een amputatie de uitkomst goed: de prothese werd dagelijks gebruikt en de patiënt was in staat binnenshuis en buitenshuis te lopen, al dan niet met hulp (Johannesson, 2010). In een eerdere studie van O'Connell (1989) bij de mensen met amputatie en hemiplegie kon 39% van de patiënten onafhankelijk ADL-activiteiten uitvoeren.

In de studie van Nehler (2003) is het percentage mensen dat ambulant is, hoger na amputatie onder knie (BKA) (38% buitenshuis ambulant; 27% alleen binnenshuis ambulant) in vergelijking met amputatie boven de knie (AKA) (10% buitenshuis ambulant; 19% alleen binnenshuis ambulant).

De mate van zelfstandig functioneren of mate van ambulant zijn is in veel studies beter bij patiënten met een jongere leeftijd (Traballesi, 2007; Trabalessi, 1998; Erjavic, 2008; Siriwardena, 1991). Bij ouderen ≥ 75 jaar is het percentage mensen dat ambulant is één jaar na de amputatie relatief laag (9% ambulant buitenshuis; 9% alleen binnenshuis ambulant); bij mensen <75 jaar zijn dat 23 respectievelijk 30% (Nehler, 2003; verschil niet statistisch significant). Johannesson (2010) vindt geen relatie tussen leeftijd en de functionele status na één jaar ("goed" of

“slecht”). Traballesì rapporteert ook een voorspellende waarde voor de kwaliteit van de stomp na amputatie. In de studie van Siriwardena (1991) werd een verhoogde loopcapaciteit gevonden in patiënten zonder comorbiditeiten (hemiplegie en bronchitis).

Bewijskracht van de literatuur

Deze uitgangsvraag betreft een prognostische vraag. Voor beoordeling van de bewijskracht is gebruik gemaakt van de EBRO-systematiek omdat de Nederlandse GRADE network nog geen beleid heeft gemaakt voor prognostische vraagstellingen. De kwaliteit van de systematische review van Fleury (2013) is matig. Er is systematisch gezocht, maar selectie en data-extractie zijn niet door minimaal twee auteurs onafhankelijk van elkaar verricht. In de review is geen methodologisch beoordeling van de geïncludeerde studies opgenomen. De geïncludeerde studies zijn cohortstudies, waarvan een deel retrospectief. Voor aantal factoren is lastig vast te stellen of het de gevonden associatie mede door andere prognostische factoren wordt beïnvloed omdat er geen multivariate regressieanalyse is toegepast. Informatie over eventuele correctie voor andere prognostische factoren in de analyses is zeer beperkt. De bewijskracht is op niveau A2.

De studie van Nehler (2003) is een prognostische studie. In de analyse is niet gecorrigeerd voor andere prognostische factoren. De bewijskracht van de studie is niveau B.

Kosteneffectiviteit

Er zijn geen gegevens over de kosteneffectiviteit van de behandelopties voor (kwetsbare) ouderen.

Zoeken en selecteren

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

Wat zijn de(on)gunstige effecten van een amputatie bij kwetsbare ouderen die perifeer arterieel vaatlijden hebben ten opzichte van een andere of geen interventie?

PICO 1

- P: Kwetsbare ouderen met kritieke ischemie die een amputatie hebben of krijgen
- I: Amputatie
- C: Geen amputatie, andere therapie
- O: Kwaliteit van leven, heroperaties, complicaties, functioneren, overleven

Welke factoren voorspellen het succes van een amputatie bij kwetsbare ouderen met perifeer arterieel vaatlijden?

PICO 2

- P: Kwetsbare ouderen met kritieke ischemie die een amputatie hebben of krijgen
- I: Aanwezigheid van factoren (amputatie, anders soortige behandeling)
- C: Afwezigheid van factoren
- O: Succes van de amputatie/prothese uitgedrukt in kwaliteit van leven, functioneren, heroperaties en overleven

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte kwaliteit van leven, heroperaties, complicaties, functioneren, overleven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase is op 20 mei 2015 met relevante zoektermen gezocht naar studies (systematische reviews, (gerandomiseerd) gecontroleerd onderzoek en naar observationeel onderzoek) naar kwaliteit van leven bij kwetsbare ouderen met perifeer arterieel vaatlijden. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 166 hits op. Voor de eerste PICO is uitgegaan van de systematische review van Bosma et al. (2013). Deze is geactualiseerd aan de hand van de zoekresultaten. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria zoals beschreven in de review: vergelijkende studies waarin de kwaliteit van leven is onderzocht in patiënten met PAV. De vergelijking moest zijn gemaakt tussen primaire amputatie en revascularisatie beschreven in Engelstalige literatuur.

Voor de tweede PICO is literatuur geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: cohortonderzoek waarin is onderzocht welke factoren van invloed zijn op de kwaliteit van leven bij patiënten met PAV en een amputatie hebben ondergaan. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie drie studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie, een systematische review (Fleury, 2013), definitief geselecteerd. Deze review is bruikbaar voor beantwoording van PICO 2.

(Resultaten)

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten van de geïncludeerde studies zijn opgenomen in de evidence tabel. De beoordeling van de studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2016

Laatst geautoriseerd : 05-08-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Biancari F. Meta-analysis of the prevalence, incidence and natural history of critical limb ischemia. J Cardiovasc Surg (Torino). 2013 Dec;54(6):663-9. Review. PMID: 24126504.
- Bosma J, Vahl A, Wisselink W. Systematic review on health-related quality of life after revascularization and primary amputation in patients with critical limb ischemia. Ann Vasc Surg. 2013;27(8):1105-14. PMID: 23988544.
- Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM; BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. J Vasc Surg. 2010 May;51(5 Suppl):5S-17S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.01.073. PMID:20435258.
- Chiriano J, Bianchi C, Teruya TH, Mills B, Bishop V, Abou-Zamzam AM Jr. Management of lower extremity wounds in

- patients with peripheral arterial disease: a stratified conservative approach. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(8):1110-6. PMID: 21035703.
- Engelhardt M, Bruijnen H, Schaal J, Wölfle KD. Risk factors for survival in patients with end-stage renal disease undergoing infrainguinal bypass surgery. *Vasa.* 2005;34(4):250-4. PMID: 16363280.
- Fleury AM, Salih SA, Peel NM. Rehabilitation of the older vascular amputee: a review of the literature. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13(2):264-73. PMID: 23279009.
- Flu HC, Ploeg AJ, Marang-van de Mheen PJ, Veen EJ, Lange CP, Breslau PJ, Roukema JA, Hamming JF, Lardenoye JW. Patient and procedure-related risk factors for adverse events after infrainguinal bypass. *J Vasc Surg.* 2010r;51(3):622-7. PMID: 20206807.
- Garg K, Kaszubski PA, Moridzadeh R, Rockman CB, Adelman MA, Maldonado TS, Veith FJ, Mussa FF. Endovascular-first approach is not associated with worse amputation-free survival in appropriately selected patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2014;59(2):392-9. PMID: 24184092.
- Lejay A, Thaveau F, Georg Y, Bajcz C, Kretz JG, Chakfé N. Autonomy following revascularisation in 80-year-old patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(6):562-7; PMID: 23040530.
- Lindgren H, Gottsäter A, Qvarfordt P, Bergman S, Troëng T. Invasive treatment for infrainguinal claudication has satisfactory 1 year outcome in three out of four patients: a population-based analysis from Swedvasc. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(6):615-20. PMID: 24661922.
- Moxey PW, Brownrigg J, Kumar SS, Crate G, Holt PJ, Thompson MM, Jones KG, Hinchliffe RJ. The BASIL survival prediction model in patients with peripheral arterial disease undergoing revascularization in a university hospital setting and comparison with the FINNVASC and modified PREVENT scores. *J Vasc Surg.* 2013;57(1):1-7. PMID: 23040797.
- Nehler MR, Coll JR, Hiatt WR, Regensteiner JG, Schnickel GT, Klenke WA, Strecker PK, Anderson MW, Jones DN, Whitehill TA, Moskowitz S, Krupski WC. Functional outcome in a contemporary series of major lower extremity amputations. *J Vasc Surg.* 2003 Jul;38(1):7-14. PubMed PMID: 12844082.
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Richtlijn Addendum Comprehensive Geriatric Assessment bij consult en medebehandeling. Utrecht; NVKG 2013.
- Thiem U, Theile G, Junius-Walker U, Holt S, Thürmann P, Hinrichs T, Platen P, Diederichs C, Berger K, Hodek JM, Greiner W, Berkemeyer S, Pientka L, Trampisch HJ. Prerequisites for a new health care model for elderly people with multimorbidity: the PRISCUS research consortium. *Z Gerontol Geriatr.* 2011;44(2):115-20. PMID: 21161244.
- Rollins KE, Jackson D, Coughlin PA. Meta-analysis of contemporary short- and long-term mortality rates in patients diagnosed with critical leg ischaemia. *Br J Surg.* 2013 Jul;100(8):1002-8. PMID: 23649310.
- Schanzer A. Impact of comorbidities on decision-making in chronic critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg.* 2009 ;22(4):209-15. PMID: 20006800.
- Simons JP, Goodney PP, Nolan BW, Cronenwett JL, Messina LM, Schanzer A; Vascular Study Group of Northern New England. Failure to achieve clinical improvement despite graft patency in patients undergoing infrainguinal lower extremity bypass for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1419-24. PMID: 20456908.
- Söderström M, Arvela E, Albäck A, Aho PS, Lepäntalo M. Healing of ischaemic tissue lesions after infrainguinal bypass surgery for critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36(1):90-5. PMID: 18356086.
- Taylor SM, Cull DL, Kalbaugh CA, Cass AL, Harmon SA, Langan EM 3rd, Youkey JR. Critical analysis of clinical success after surgical bypass for lower-extremity ischemic tissue loss using a standardized definition combining multiple parameters: a new paradigm of outcomes assessment. *J Am Coll Surg.* 2007;204(5):831-8; discussion 838-9. PMID: 17481494.
- Verenso (2011). Richtlijn pijnbestrijding bij kwetsbare ouderen.

Organisatie van zorg rond de patiënt met (verdenking) Perifeer Arterieel Vaatlijden

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg rond de patient met (verdenking op) PAV te worden vormgegeven?

Aanbeveling

Indien de looptherapie onvoldoende effect heeft na drie tot zes maanden kan de patiënt in aanmerking komen voor een interventie.

Besluit in een multidisciplinaire bespreking of de patiënt in aanmerking kan komen voor een percutane endovasculaire behandeling of een operatie.

Als er twijfel is over de kwetsbaarheid van de oudere patiënt, dient de geriater of de internist ouderengeneeskunde geconsulteerd worden om op kwetsbaarheid te screenen middels bijvoorbeeld het CGA.

Neem in alle stappen in het zorgproces de kwaliteitscriteria PAV vanuit patiëntenperspectief mee.

Bespreek eventuele doorverwijzing bij onvoldoende lokale expertise.

Overwegingen

Voor de patiënt met klachten van claudicatio intermittens is het noodzakelijk om deze klachten te objectiveren om de diagnose PAV te kunnen stellen of uit te sluiten. Dit gaat door middel van het bepalen van de enkel/arm index, eventueel aangevuld met een looptest. Dit onderzoek vindt bij voorkeur plaats in een vaatlaboratorium, aangevraagd door de behandelend arts, waarbij wordt aangegeven aan welk been de klachten zich bevinden en wat de door de patiënt opgegeven loopafstand is. De uitslag van dit onderzoek wordt gegeven onder supervisie van een vaatchirurg die de gegevens adequaat kan interpreteren en hierover kan adviseren.

De behandelend arts kan met deze uitslag de eerste behandeling inzetten: secundaire preventie van cardiovasculaire risicofactoren en het voorschrijven van gesuperviseerde looptherapie. Deze behandeling kan prima in de eerste lijn plaatsvinden. In de tweede lijn dient verwijzing naar een internist-vasculair geneeskundige plaats te vinden op grond van bestaande criteria: prematuur vaatlijden (leeftijd <50 jaar), patiënten zonder bekende cardiovasculaire risicofactoren en indien de eerste lijn de instelling in secundair preventieve maatregelen (instelling hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes) daar aanleiding toe geeft, zoals dat ook vaak op regionaal niveau vastgelegd is in een RTA.

Indien de looptherapie onvoldoende effect heeft na maximaal zes maanden, conform de standaard, kan de behandelend arts eventueel verwijzen met als vraag of de patiënt in aanmerking komt voor een interventie. Indien na 3 maanden nog helemaal geen effect is bereikt, en bij dwingende redenen, zoals onmogelijkheid tot arbeidsparticipatie, kan eerder tot een interventie worden besloten. Bij verwijzing en terugverwijzing dient afstemming tussen eerste en tweede lijn plaats te vinden. De vaatchirurg evalueert opnieuw de balans tussen

het klachtenpatroon en de wens tot interventie. Er volgt afbeeldend onderzoek (duplex/MRA/CTA) van de gehele vaatboom vanaf de buikaorta tot aan de voeten. Aan de hand hiervan wordt in een multidisciplinaire bespreking besloten of de patiënt in aanmerking kan komen voor een percutane endovasculaire behandeling of een operatie. Een multidisciplinair team is samengesteld volgens de samenwerkingsafspraken van veldpartijen en patientenverenigingen: een NVvV gecertificeerd vaatchirurg en een interventie radioloog, met daarbij (op afroep) een internist-vasculair geneeskundige, een cardioloog, een anesthesist, internist-ouderengeneeskunde of geriater, een neuroloog (indien het carotispathologie betreft) en/of een nefroloog (indien het renale pathologie of toegangsweg betreft).

De uitslag van deze multidisciplinaire bespreking (waarbij eventueel ook overlegd wordt met de eerste lijn) wordt wederom met de patiënt besproken, zodat een weloverwogen keus gemaakt kan worden of er een interventie gaat plaatsvinden of dat patiënt doorgaat met de looptherapie, zonder interventie. Na een eventuele interventie wordt patiënt terugverwezen naar de behandelend arts die de patient verwezen heeft. Alleen als er een veneuze bypass is aangelegd volgt regelmatige duplex controle bij de vaatchirurg voor de duur van 6 maanden, afhankelijk of er een stenose is vastgesteld.

Bij patiënten met verdenking op kritieke ischemie wordt er altijd naar de vaatchirurg verwezen. Bij onhoudbare pijn, een niet-genezend ulcus en weefsel verlies volgt er meestal een klinische evaluatie, inclusief pijnbestrijding. De vaatchirurg stelt aan de hand van het klachtenpatroon en de gegevens van het vaatlaboratorium (enkel/arm index, eventueel aangevuld met teendruk bij patiënten met diabetes) vast of er inderdaad sprake is van kritieke ischemie. Indien er sprake is van kritieke ischemie volgt beeldvormend onderzoek van de arteriële vaatboom.

In het multidisciplinaire overleg wordt besloten of een interventie mogelijk is en voor welke interventie wordt gekozen. In dit besluit wordt meegewogen: de technische mogelijkheden in combinatie met de bevindingen bij het beeldvormend onderzoek, de conditie van de patiënt en de ernst van de ischemie. De bevindingen worden met de patiënt besproken en het behandelplan wordt afgesproken.

Er vindt terugkoppeling plaats naar de eerste lijn. Na behandeling kan patiënt naar huis worden ontslagen en wordt de wijkzorg aangevraagd voor eventuele wondzorg. Soms is een tijdelijke verpleeghuisopname noodzakelijk. Bij een eventuele amputatie wordt onderzocht of patiënt moet revalideren, in overleg met de revalidatiearts. Er volgt vaak een langdurige wondcontrole op de polikliniek vaatchirurgie. Bij genezing wordt de patiënt terug verwezen naar de eerste lijn. Alleen patiënten met een veneuze bypass krijgen een periodieke controle in de tweede lijn, conform de patiënten met claudicatio intermittens.

Als er twijfel is over de kwetsbaarheid van de oudere patiënt, dient de geriater of de internist ouderengeneeskunde geconsulteerd worden om op kwetsbaarheid te screenen middels bijvoorbeeld het CGA. In een MDO kan behandelplan worden opgesteld waarbij rekening wordt gehouden met de kwetsbaarheid.

Gezien het multidisciplinaire karakter van de zorg rondom patiënten met PAV moet worden toegewerkt naar zorgpaden en zullen locoregionale afspraken voor deze patiënten en voor afstemming tussen eerste en tweede lijn moeten worden gemaakt. De beschrijving daarvan valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Bij al deze stappen in het zorgproces dient aandacht besteed te worden aan de zaken zoals die in de

kwaliteitscriteria PAV vanuit patiëntenperspectief zijn beschreven. Zoals bijv. goede en volledige informatie geven en in samenspraak met de patiënt (gedeelde besluitvorming) de behandeldoelen vaststellen. Zorgverlener en patiënt overleggen en werken samen om de afgesproken behandeldoelen te bereiken.'

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2016

Laatst geautoriseerd : 05-08-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Patiënteninformatie bij Perifeer Arterieel Vaatlijden

Uitgangsvraag

Hoe dient een patiënt geïnformeerd te worden?

Aanbeveling

Ga na of de patiënt voldoende geïnformeerd is over de verschillende behandelopties en geef zo nodig extra informatie.

Overwegingen

Patiënten geven aan vaak niet voldoende informatie te krijgen over de verschillende behandelmogelijkheden. Men geeft aan dat het belangrijk is dat de informatie gegeven wordt via verschillende kanalen:

- mondeling
- schriftelijk
- via websites

Veel patiënten zijn nog niet 'internet-vaardig', vandaar dat er nadrukkelijk de wens is de informatie ook via papieren brochures aan te bieden. Maar ook informatie via de website (van het ziekenhuis of patiëntenorganisatie) is gewenst. Bij de mondelinge informatie wordt opgemerkt dat de factor 'tijd' een rol speelt; een gespecialiseerde vaatverpleegkundige zou hier faciliterend kunnen zijn.

Patiënten geven aan behoefte te hebben aan informatie over de verschillende behandelingen: over mogelijke complicaties en over het verwachte resultaat. Met name ook over de mogelijkheid dat een behandeling soms geen goed resultaat oplevert en over wat er mis kan gaan (de risico's). Eerlijke informatie aan de patiënt maakt gedeelde besluitvorming mogelijk en bereidt de patiënt erop voor dat het resultaat soms kan tegenvallen.

Per behandelmogelijkheid geeft de zorgverlener informatie over:

- de effectiviteit/het verwachte resultaat op korte en lange termijn
- mogelijke complicaties en bijwerkingen
- behandelmethode, met voor- en nadelen van de behandeling
- leefstijladviezen, aanpassingen in het dagelijks leven
- nazorg
- met wie contact opgenomen kan worden bij (spoedeisende) vragen tijdens en na kantooruren

Specifieke aandacht is nodig voor:

- goede uitleg over het zorgtraject dat de patiënt doorloopt: de patiënt kan de verwachting hebben dat behandeling per definitie in de tweede lijn plaatsvindt; indien conservatieve behandeling in de eerste lijn plaatsvindt, dan is uitgebreide informatie nodig: er moet duidelijk gemaakt worden wat de looptherapie

inhoudt, waar goede begeleiding door deskundige fysiotherapeuten wordt gegeven en wanneer het moment is dat de patiënt eventueel toch doorverwezen moet worden naar de tweede lijn. Ook is goede informatie over de aanpassingen in leefstijl en begeleiding daarbij noodzakelijk;

- patiënten geven aan vaak niet voldoende informatie te krijgen over de behandeloptie looptherapie. Met nadruk moet ook gewezen worden op de mogelijkheid van begeleiding door een fysiotherapeut die daar speciaal voor is opgeleid conform de KNGF-richtlijn 'Symptomatisch Perifeer Arterieel Vaatlijden' . Daarnaast moet de patiënt duidelijk gemaakt worden dat dit een doelmatige en efficiënte behandelwijze is, zodat de patiënt gemotiveerd ermee start. Om looptherapie als behandeling te laten slagen, is voorafgaande goede voorlichting erover en motivering van de patiënt noodzakelijk;
- overtuig de patiënt van het belang van structurele inpassing van looptraining in het leven van de patiënt, ook na het ondergaan van een ingreep;
- benadruk het chronische karakter van de ziekte en van het feit dat het om een systemische aandoening gaat: de patiënt moet zich ervan bewust zijn dat de ziekte blijvend aanwezig kan zijn, ook al zijn de klachten tijdelijk weg (gehaald). Secundaire preventie, leefstijlaanpassing, looptherapie blijven een leven lang nodig en daar kan de patiënt zelf veel in doen;
- bied de patiënt informatie over en ondersteuning bij de aanpak van risicofactoren en aanpassen van de leefstijl: stoppen met roken, afvallen/gezond gewicht, begeleiding bij verlaging cholesterol en begeleiding bij verlaging bloeddruk;
- angst bij de patiënt voor dreigende amputatie. De patiënt heeft in deze gevallen behoefte aan uitgebreide informatie en communicatie hierover. Op de specifieke vraag welke behandeling de patiënt zou kiezen (bij kritische ischemie) als de keuze zou zijn: een amputatie, conservatieve therapie (symptoombestrijding / wondbehandeling) of een interventie (bypass/PTA/stent) werd geen eenduidig antwoord gegeven. Daar verschillen de meningen over. Wel werd het belang van goede informatie en goede communicatie hierover, bijvoorbeeld met behulp van een deskundige vaatverpleegkundige, benadrukt;
- bij medicamenteuze behandeling is extra informatie over het belang van therapietrouw nodig;
- informatie over de mogelijkheid tot contact met 'lotgenoten': mensen met dezelfde aandoening kunnen elkaar tot steun zijn.

Ten slotte: er is veel betrouwbare informatie voor PAV-patiënten te vinden op websites van ziekenhuizen.

Bovendien zijn de volgende websites aan te bevelen:

- | | |
|--|--|
| www.hartenvaatgroep.nl : | met brochures voor patiënten over PAV, informatie, lotgenotencontact |
| www.hartstichting.nl : | met informatie over PAV, wetenschappelijk onderzoek |
| www.thuisarts.nl : | met brochures en informatie over PAV (van de huisartsenorganisatie) |
| www.claudicationet.nl : | met informatie over gespecialiseerde fysiotherapeuten |

Zoeken en selecteren

Naar aanleiding van de actualisatie van deze richtlijn heeft de patiëntenorganisatie De Hart&Vaatgroep een achterbanraadpleging gedaan. Doel was het in kaart brengen van:

- knelpunten in de zorg voor patiënten met PAV
- voorkeur van de patiënt in de PAV-zorg

Het resultaat daarvan is uitgebreid te vinden onder 'aanverwant': verslag focusgroep, verslag patiëntenenquête en kwaliteitscriteria PAV 1.0. Van deze geactualiseerde richtlijn zal ook een patiëntenversie beschikbaar komen. Onderstaande knelpunten zullen daarin verwerkt worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 05-08-2016

Laatst geautoriseerd : 05-08-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.