

# tromnibus

## Van de redactie

Ons redactielid Margriet Piersma heeft aangegeven dat zij door drukke werkzaamheden helaas geen tijd meer kan vrijmaken voor haar taak binnen de Tromnibus-redactie. Wij vinden dat erg jammer en zullen de inbreng van Margriet missen, maar tegelijk hebben we ook begrip voor haar beslissing. Margriet leverde in de redactievergaderingen altijd een zeer goede en belangrijke inhoudelijke bijdrage. Daarnaast is zij een prettig persoon om mee samen te werken. Gelukkig blijft Margriet wel actief voor de FNT, o.a. als lid van het FNT-bestuur.

Margriet, heel erg bedankt voor je uitstekende en prettige bijdrage aan Tromnibus!

De redactie

## Redactie Tromnibus zoekt collega's!

Na het vertrek van Margriet Piersma en het eerdere vertrek van Ton van den Besselaar zou de redactie van Tromnibus graag in contact komen met mensen die de redactie willen komen versterken.

Lijkt het u leuk om hier een bijdrage aan te leveren neem dan contact op met Norbert Groenewegen, directeur van de FNT via [fnt@fnt.nl](mailto:fnt@fnt.nl)



**Algemeen**

01 Van de redactie

**Medisch**

02 Verbeteren antistolling en invoering LSKA in het Martini Ziekenhuis:

Eerste stappen van een Stollingscommissie

04 Medicatieveiligheid boven alles

Antistolling in de medicatierol: bloedstollend spannend?

06 Point-of-Care test en binnen-persoon variatie van de INR bij patiënten met een constante dosis vitamine K-antagonist

10 De praktijk van perioperatieve antistolling met laag-molecuulgewicht heparine; De opvolging van richtlijnen en risicofactoren voor bloedingen

**FNT**

13 Applicatiecursus 2015

13 Bridge studie

14 Couperen

14 Antistollingsmedicatie bij kwetsbare ouderen

15 Praktische issues bij LMWH's

15 Veneuze kleppen en het risico op trombose bij ouderen - De Batavia studie

16 CATCH studie: tinzaparine vs. warfarine voor de behandeling van trombose in patiënten met kanker

16 De Physician Assistant binnen de trombosedienst

17 Fibrinogeen, fibrinogeen varianten en het risico op trombose

18 TAFI activatie remming door TAFI peptiden

19 Zware inspanning leidt tot activatie van de intrinsieke stolling

20 VESTA studie

## Verbeteren antistolling en invoering LSKA in het Martini Ziekenhuis: Eerste stappen van een Stollingscommissie

**René van Hulst (ziekenhuisapotheker), namens de Stollingscommissie bestaande uit:**

**Wil Geven (kinderarts), Paul Keller (vaatchirurg), Margreta Kuipers (verpleegkundige), Rob Oude Elferink (klinisch chemicus), Robert Tieleman (cardioloog), Reis Sayilir (internist-intensivist), Manon Schuls (ziekenhuisapotheker i.o.), Annette van der Velden (internist-hematoloog) en Leense Wagenaar (anesthesioloog)**

**Aanleiding**

Net als andere ziekenhuizen in Nederland, stond het Martini Ziekenhuis voor de opdracht om te voldoen aan de Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling (LSKA 2.0). Los van het verschijnen van deze Standaard, was in het Martini Ziekenhuis het besef gekomen dat voor het leveren van zorg van hoge kwaliteit het anticoagulantia beleid en -proces op orde moet zijn. Op basis van een analyse van onze veilig incidentmeldingen (VIM) en het uitkomen van de HARM studie waarin gevonden werd dat schade door vermijdbare medicatiefouten voor een groot deel werd veroorzaakt door antistolling, realiseerden wij ons dat investeren in betere antistolling zich direct vertaalt in betere zorg en minder medicatiefouten die voorkomen hadden kunnen worden.

Om het antistollingsbeleid en -proces te verbeteren is in het Martini Ziekenhuis een aantal stappen doorlopen. Op verzoek van de Raad van Bestuur en de voorzitter medische staf was de eerste stap een verkenning naar welke punten de antistolling in het Martini Ziekenhuis verbeterd kon worden. De tweede belangrijke stap was het installeren van een permanente Stollingscommissie die met mandaat van de Raad van Bestuur en stafvoorzitter de aanbevelingen uit de verkenning kan uitvoeren. Het laatste en meest belangrijke is waarschijnlijk een commissie samen te stellen met enthousiaste en kundige leden die met passie het verbeteren van antistolling uitdragen.

## Verkenning

In een ziekenhuis komt slechts een klein aantal zorgverleners niet in aanraking met antistolling. Om een goede verkenning te maken van potentiële verbeterpunten in de antistolling, was het dus nodig om een brede werkgroep bijeen te roepen om de verkenning te maken. De werkgroep voor de verkenning bestond uit een verpleegkundige, internist-hematoloog, vaatchirurg, anesthesioloog, cardioloog, apothekersassistent, klinisch chemicus en ziekenhuisapotheker. Als vertrekpunt voor de verkenning namen wij het traject dat een patiënt in het ziekenhuis doorloopt. Zo werd bijvoorbeeld voor een patiënt met een geplande chirurgische ingreep de patiënt gevolgd vanaf de polikliniek tot en met het ontslag naar huis. Dit zorgde ervoor dat bij de verkenning de volgende onderwerpen verder werden uitgediept in sub-werkgroepen: case management, onderwijs, electieve chirurgie, door-doseren vitamine K-antagonisten en kwaliteitsborging.

In drie sessies hebben wij vervolgens de verkenning uitgevoerd. In de eerste sessie werden de deelonderwerpen besproken en de sub-werkgroepen samengesteld die deze deelonderwerpen gingen uitwerken. In de tweede sessie werd de uitwerking van de deelonderwerpen besproken. In het laatste afsluitende overleg werd de verkenning vastgesteld.

Wij vonden een aantal speerpunten die ook in andere ziekenhuizen bekend zullen voorkomen namelijk:

- scholing aanbieden om het kennisniveau te verbeteren;
- doordoseren van vitamine K-antagonisten is net als bij de trombosedienst een competentie, met training en toets;
- versterken perioperatief traject door training snijders en anesthesiologen;
- casemanagement conform LSKA beleggen bij de Stollingscommissie, uitvoering door een aan te trekken casemanager;
- een deel van de Stollingscommissie is als Stollingsteam voor de casemanager en zorgverleners beschikbaar als vraagbaak voor complexe casuïstiek;
- voor uitzonderlijke complexe casuïstiek wordt een oplossing in de regio gezocht.

Hoewel het aantrekkelijk lijkt om de antistolling in het ziekenhuis te laten regelen door een centrale antistollingdienst, is het nadeel dat de kennis bij andere zorgverleners afneemt. Verder kan een centrale antistollingsdienst niet 24/7 op alle plekken in het ziekenhuis aanwezig zijn wanneer iets met antistolling gedaan moet worden.

De Raad van Bestuur en de voorzitter van de medische staf omarmden de conclusies van de werkgroep. Er werd een voorzitter benoemd die op basis van de verkenning de Stollingscommissie van het Martini Ziekenhuis samenstelde.

## Aan de slag

In maart 2015 kwam de Stollingscommissie voor de eerste keer bij elkaar. Zoals gebruikelijk in een ziekenhuis met veel vrijgevestigd specialisten, vinden de vergadering plaats na de werkdag. Om aan het begin van de avond productief te blijven staat er voor de leden natuurlijk een lichte snack klaar.

Tot nu toe hebben we naast de gebruikelijke commissiezaken zoals een reglement en jaarplan een aantal speerpunten in de steigers gezet en sommige afgerond.

De commissie heeft zich gebogen over het perioperatief onderbreken van antistolling. Het protocol is herzien en nu weer conform de vigerende richtlijnen. Ook richtlijnen wie op welk moment verantwoordelijk is voor de medicatie, en dus antistolling, bij geplande chirurgie is opgefrist. In het verlengde hiervan wordt nu het overbruggingsproces uitgewerkt samen met Trombosedienst CERTE. Ook de registratie van het voorschrijven en toedienen van vitamine K-antagonisten is aangepakt.

Nu de CBO richtlijn Antitrombotisch beleid bijna klaar is, staan wij in de startblokken deze te verwerken in het ziekenhuisbeleid. Via de incidenten- en calamiteitencommissies hebben wij een directe lijn bij problemen met antistolling. Periodiek evalueren wij de incidentmeldingen.

Naast beleidsmatige zaken worden wij ook benaderd als vraagbaak bij het ontwerpen van protocollen en bij casuïstiek. De klinische en onderwijstaken van de Stollingscommissie en team zullen pas een vlucht nemen na het aantrekken van de casemanager. Voor deze functionaris zoeken wij nog een passende oplossing.

## Samenwerken in de regio en Nederland

Al enige tijd is in onze regio Groningen een Regiotafel Antistolling actief. Hierin participeren diverse zorgverleners die zich bezighouden met antistolling. De Trombosedienst CERTE is hiervan de aanjager. In de Regiotafel Antistolling worden met name de transmurale aspecten van antistolling besproken. Naast de Regiotafel Antistolling proberen wij nog in de regio, samen met andere centra, een regionaal Stollingsteam in te richten voor uitzonderlijke casuïstiek. Via onze ziekenhuisgroep Santeon is het mogelijk ons antistollingsbeleid te benchmarken tegen vijf andere gelijksoortige ziekenhuizen.

## Tot slot

Natuurlijk vergt de implementatie van de LSKA extra arbeid, soms bovenop het werk dat er al dagelijks is. Ook bestaat de kans dat er door verdringing minder tijd is voor zorg. In een ideale situatie zouden de inspanningen die nodig zijn om te voldoen aan de LSKA gedekt moeten worden door extra formatie.

Naast extra werk is een deel van de implementatie van de LSKA te realiseren door een aantal taken die al worden uitgevoerd expliciet toe te wijzen aan de de Stollingscommissie, voorbeelden zijn het opstellen van protocollen, uitvoeren van clinical rules en soms onderwijs.

Het meest belangrijke voor het verbeteren van de antistolling is het mobiliseren van een enthousiaste groep in het ziekenhuis die met kennis, kunde en passie de andere zorgverleners weet mee te nemen in het verbeteren van de antistolling. De implementatie van de LSKA volgt dan bijna vanzelf.

# Medicatieveiligheid boven alles

## Antistolling in de medicatierol: bloedstollend spannend?

Piet Ooms, apotheker, De Katwijkse Apotheek

Marjon Lammers, verpleegkundige en staffunctionaris, Trombosedienst Leiden



Foto: Marieke Veelenturf

Apothekers maar ook verpleegkundigen hebben de medicatieveiligheid hoog in het vaandel staan. Patiënten die veel verschillende geneesmiddelen gebruiken, kunnen het overzicht kwijt raken. Daarom biedt de apotheek voor die patiënten aan om de geneesmiddelen te verpakken in een medicatierol. Het grote voordeel hiervan is dat per tijdstip de in te nemen geneesmiddelen in een zakje zitten en de patiënt niet uit diverse doosjes de geneesmiddelen bij elkaar hoeft te zoeken. Hierdoor neemt het juist gebruik van de geneesmiddelen toe.

De medicatierol wordt meestal voor een periode van een, twee of drie weken verpakt. Dit heeft als nadeel dat bij een wijziging van geneesmiddel en/of dosering, het doorvoeren van de aanpassing tijdrovend is.

Voor veel geneesmiddelen speelt dit nadeel niet of nauwelijks, omdat de dosis stabiel is en blijft en bij een wijziging niet direct hoeft te worden doorgevoerd. Bij vitamine K-antagonisten (VKA's), zoals acenocoumarol of fenprocoumon, waar wijzigingen in de dosis regelmatig voorkomen,

### Achtergrondinformatie medicatierol

In een medicatierol worden geneesmiddelen, die op het zelfde tijdstip moeten worden gebruikt, samen in een zakje verpakt. Op elke zakje staan de namen van de geneesmiddelen en datum en tijdstip van inname. De zakjes zitten aan elkaar vast en zitten op een rol. Zo hoeft de patiënt op een bepaald tijdstip niet de medicatie uit verschillende doosjes te halen, maar kan hij volstaan met het openen van een zakje met geneesmiddelen.

Veel apotheken laten de medicatierollen maken door een apart bedrijf. Enkele apotheken, zoals de Katwijkse Apotheek, beschikken zelf over een machine die de medicatierollen maakt. De meeste medicatierollen worden voor een periode van een, twee of drie weken gemaakt. Omdat het maken van de medicatierollen tijd kost, moet altijd enkele dagen van te voren bekend zijn wat de medicatie en de dosering is voor de komende weken. Daarom is het verpakken van medicatie in een medicatierol waarvan de dosering vaak wijzigt, complex.

kan veelal niet worden gewacht met het aanpassen van de dosis totdat de nieuwe medicatierol ingaat. Daarom zijn VKA's minder geschikt om te verpakken in een medicatierol en worden ze los, dat wil zeggen, in de originele verpakking geleverd. De patiënt moet er dan aan denken dat hij naast de geneesmiddelen uit de medicatierol ook nog losse medicatie moet nemen.

Dit kan leiden tot het vergeten in te nemen van de losse medicatie. Daarnaast speelt in de situatie dat de thuiszorgmedewerker de medicatie heeft overgenomen van de patiënt, nog een tweede probleem. Een thuiszorgmedewerker moet, voordat hij/zij de 'losse' VKA aan de patiënt mag geven, dubbel controleren om te verifiëren of het juiste geneesmiddel met de juiste dosis op het juiste tijdstip wordt gegeven. Dit leidt in de praktijk tot uitvoeringsproblemen.

### Achtergrondinformatie dubbele controle

Als de patiënt de medicatie niet meer in eigen beheer heeft, is een zorgmedewerker verantwoordelijk voor het toedienen van de medicatie. Normaliter moet, voordat de patiënt de geneesmiddelen krijgt, een dubbele controle plaatsvinden. Bij medicatie die de apotheker in een medicatierol levert, heeft de apotheek de eerste controle uitgevoerd. De zorgmedewerker voert de tweede controle uit op moment dat zij de geneesmiddelen geeft aan de patiënt. De controles tekent een zorgmedewerker af op een toedienlijst. Op een toedienlijst staat welk geneesmiddel op welk tijdstip en in welke dosering moet worden gegeven. Een toedienlijst is daarmee een sturings-systeem (wat moet ik geven) en een verantwoordings-systeem (wat heb ik gegeven).

Bij losse geneesmiddelen, dat zijn geneesmiddelen die niet in een medicatierol zitten maar in de originele verpakking, moeten bij de patiënt de beide controles plaatsvinden. Om het werkbaar te houden en omdat er verschil is in mate van risico bij verkeerde inname van geneesmiddelen, heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) gesteld dat dubbele controle nodig is, tenzij de medicatie naar het oordeel van de apotheker een acceptabel gering risico vormt bij verkeerde dosering. VKA's zijn geneesmiddelen waarbij een verkeerde dosering of het vergeten van dosering grote consequenties kunnen hebben. Daarom moeten deze geneesmiddelen, als ze niet in een medicatierol zitten, twee keer bij de patiënt worden gecontroleerd voordat de medicatie mag worden gegeven. Alhoewel de patiënt zelf of een mantelzorger ook een tweede controle kan doen, blijven er voldoende situaties over waarbij een dubbele controle voor de thuiszorgmedewerker moeilijk uitvoerbaar is. Voor de thuiszorgmedewerker zijn VKA's in een medicatierol een welkome ontwikkeling.

Deze bovenstaande problematiek leidde er mede toe dat in 2006 in de Katwijkse Apotheek een eigen medicatierol-machine (soms ook genoemd baxtermachine), voor de productie van medicatierollen werd aangeschaft. Het maken van de 'recht-toe-recht-aan' medicatierollen gaf weinig problemen. Uitdagender was het om geneesmiddelen met een wisselend doseerschema te verpakken. We liepen tegen



Margriet van Duijvenbode, apothekersassistente, Piet Ooms en Marjon Lammers in De Katwijkse apotheek.

het probleem op dat het apotheekstelsel Pharmacom hier nog niet geschikt voor was. Daarom moesten we in het begin gebruik maken van allerlei kunstgrepen om die geneesmiddelen wel te kunnen laten verpakken. Uiteindelijk hebben we een methodiek gevonden om geneesmiddelen met wisselend doseerschema's in een medicatierol te verpakken.

We wilden heel graag ook VKA's in de medicatierol verpakken. We zijn eerst gestart met een pilot van twee patiënten. Voor het doseerschema maakten we gebruik van gekopieerde doseringskalenders van de patiënten. Nadat dit productieproces stabiel was, hebben we dit verder uitgerold naar alle andere medicatierol-patiënten die VKA's kregen. Hiervoor hebben we contact gezocht met de Trombosedienst Leiden, waardoor we de doseringskalenders per fax binnen kregen en van dosiswijzigingen op de hoogte werden gehouden. Dit leverde een mooie samenwerking met Trombosedienst Leiden en, belangrijker nog, grote tevredenheid van onze patiënten op.

Ook de thuiszorg was blij met deze ontwikkeling. Doordat VKA's nu in een medicatierol worden geleverd, hoeft de thuiszorg geen dubbele controle meer uit te voeren omdat in de apotheek de eerste controle al heeft plaatsgevonden. Met deze werkwijze dragen we bij aan medicatieveiligheid van deze kwetsbare groep patiënten.

Het verpakken van VKA's in medicatierollen, medicatierol 2.0, bleef ook andere apotheken niet onopgemerkt.

In het begin leidde dit tot pittige reacties van collega-apothekers. Bij het verpakken van de VKA's zijn namelijk meerdere partijen betrokken, zoals de trombosedienst, de apotheek, het bedrijf dat de medicatierollen maakt en de patiënt. Dit betekent dat er met die partijen afspraken moeten worden gemaakt. Dit maakt het verpakken van VKA's daarom complex en is een van de redenen waarom veel apotheken VKA's niet in medicatierollen willen verpakken.

### Samenwerking trombosedienst Leiden en apotheken in Leiden en omstreken

De trombosedienst Leiden is voortdurend bezig om de kwaliteit van de antistollingsbehandeling te verbeteren en speelt een grote rol in het optimaliseren van deze ketenzorg. Samen met Marjon Lammers en Felix van der Meer, internist en directeur van Trombosedienst Leiden, hebben we gezocht naar oplossingen om het antistollingsbeleid te verbeteren voor de apotheken, de trombosedienst en de patiënt. Dit heeft er toe geleid dat in 2012 de trombosedienst Leiden een nieuwe richtlijn heeft ontwikkeld voor de apotheken in Leiden en omstreken. De trombosedienst en de Katwijkse apotheek hebben samen het beleid uitgedragen in de regio waardoor meerdere apotheken nu VKA's in medicatierollen verpakken.

De apothekers liepen vrij snel tegen het probleem aan dat door dosiswijziging van de VKA, de medicatierol handmatig door de apotheek moest worden aangepast. Dit handmatig aanpassen is zeer tijdrovende klus voor de apotheek. De trombosedienst heeft hierop geanticipeerd en heeft het beleid voor de VKA's in de medicatierol aangepast. De werkwijze is nu als volgt.

Bij kleine veranderingen van de dosering neemt de arts van de oude doseringskalender de dosering van 3 dagen volgend op de controledag over.

Bij alle wijzigingen komt op de doseringskalender de opmerking te staan *let op de dosering is gewijzigd*.

Als blijkt dat dosisaanpassing nodig is door een afwijkende INR, dan maakt de doseerarts in Trodis gebruik van de *dagindruk* en komt de dosisaanpassing op de doserings-

kalender te staan. Indien de patiënt op de controledag niet is geprikt, wordt de apotheek hiervan op de hoogte gesteld door de trombosedienst en wordt de patiënt 1 of 2 dagen erna gecontroleerd.

De doseringskalenders kunnen vanuit het computerprogramma (Trodis) van de trombosedienst worden gemailld of gefaxt naar de apotheek. De richtlijn voor uitzetten medicatierol/weekdoos staat op de website van de trombosedienst, [www.trombosedienst-leiden.nl](http://www.trombosedienst-leiden.nl).

### Onderzoek naar effect van VKA verpakt in een medicatierol op de therapietrouw

De trombosedienst Leiden is betrokken bij een gerandomiseerde studie met een controlegroep (RCT) door apotheker Bram Mertens van het SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy uit Leiden. Bram Mertens is in 2014 een promotieonderzoek gestart naar het effect van medicatie op rol in het algemeen. Het onderzoek bij de trombosedienst Leiden richt zich op de onderzoeksvraag wat het effect is van VKA in de medicatierol op de therapietrouw. Om hier een antwoord op te krijgen worden moeilijk instelbare patiënten gerandomiseerd naar een interventie- of een controlegroep. In de interventiegroep wordt alle medicatie, inclusief de VKA's, verpakt in een medicatierol. In de controlegroep wordt de VKA niet verpakt in een medicatierol. Na zes maanden wordt gekeken wat het effect van de medicatierol is op de kwaliteit van de antistollingsbehandeling. Als maat voor de kwaliteit van antistollingsbehandeling wordt de tijd binnen de therapeutische range genomen (Time in Therapeutic Range of TTR). Naar verwachting wordt de studie in het 2e deel van 2016 uitgevoerd.

### Nawoord

Wij zijn blij dat na een uitgebreide en inspannende periode het verpakken van VKA's in een medicatierol in de regio Leiden en omstreken nu echt op de rails staat. Wij hopen dat in het onderzoek van Bram Mertens aangetoond wordt dat VKA's in medicatierol leidt tot kwaliteitsverbetering. De resultaten hiervan hopen we te zijner tijd in Tromnibus te publiceren.

# Point-of-Care test en binnenpersoon variatie van de INR

## bij patiënten met een constante dosis vitamine K-antagonist

Ton van den Besselaar<sup>1</sup>, Joseph Biedermann<sup>2,3</sup>, Marieke Kruij<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup>Afdeling Hematologie, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

<sup>3</sup>Star-Medisch Diagnostisch Centrum, Rotterdam

### Samenvatting

Zelfmeting en zelfmanagement van orale antistolling met vitamine K-antagonisten (VKA) wordt door een steeds toenemend aantal patiënten uitgevoerd. De kwaliteit van zelfmeting en zelfmanagement wordt gedeeltelijk bepaald door de analytische kwaliteit van het point-of-care test

apparaat. De analytische kwaliteitseisen worden afgeleid van de biologische variatie van de INR. Het doel van de huidige studie was om de binnenpersoon variatie te bepalen bij zelfmetende patiënten die een constante dosis acenocoumarol of fenprocoumon ontvingen. Om voldoende patiënten te kunnen includeren werd de

medewerking gevraagd van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Alle trombosediensten werden uitgenodigd om zelfmetende patiënten te selecteren die gedurende tenminste zes opeenvolgende INR metingen een constante dosis VKA ontvingen. Bij iedere geselecteerde patiënt werd de variatiecoëfficiënt (CV) van de INR uitslagen berekend. Zestien trombosediensten leverden INR uitslagen van 322 geselecteerde patiënten die alle de CoaguChek XS gebruikten voor zelfmeting. De mediaan van de binnen-persoon CV was 10,2% bij patiënten die acenocoumarol gebruikten en 8,6% bij patiënten die fenprocoumon gebruikten. Het verschil in CV tussen acenocoumarol en fenprocoumon patiënten was statistisch significant ( $p = 0,001$ ). Uit deze waarden voor de mediane binnen-persoon variatie kon de wenselijke analytische herhaalbaarheid (imprecisie) voor de CoaguChek XS worden afgeleid, namelijk 5,1% voor acenocoumarol en 4,3% voor fenprocoumon. De experimenteel bepaalde herhaalbaarheid (imprecisie) van de CoaguChek XS (ongeveer 4%) is in goede overeenstemming met de wenselijke waarden. Wij concluderen dat de herhaalbaarheid van de INR bepaald met de CoaguChek XS voldoet aan de kwaliteitseisen.

### Achtergrondinformatie precisie en imprecisie

Precisie is de mate waarin herhaalde metingen dezelfde resultaten tonen. Hoe groter de precisie hoe kleiner de toevallige fout. Nauw verwant is het begrip imprecisie: een kleine imprecisie komt overeen met een grote precisie. Imprecisie kan worden uitgedrukt in de standaardafwijking of de variatiecoëfficiënt (= standaardafwijking/gemiddelde waarde). Met herhaalbaarheid wordt bedoeld de precisie verkregen bij uitvoering van alle metingen door dezelfde persoon, met dezelfde methode, met dezelfde apparatuur, op zo dicht mogelijk bij elkaar gelegen tijdstippen. De juistheid van een analysemethode is de mate van overeenstemming tussen het gemiddelde van een reeks meetresultaten en de werkelijke waarde van de te bepalen grootte.

### Inleiding

Veel patiënten die langdurig vitamine K-antagonisten (VKA) gebruiken, bepalen zelf hun INR met behulp van zelfmeetapparatuur zoals de CoaguChek XS. Voorgaande studies hebben aangetoond dat de therapeutische kwaliteit van zelfmetende patiënten tenminste even hoog is als die met laboratoriumcontrole.<sup>1</sup> Naast therapeutische controle is analytische kwaliteitscontrole van belang. Analytische precisie en juistheid van de bepalingen door patiënten met zelfmeetapparatuur dienen aan dezelfde minimale eisen te voldoen als die van laboratoriumbepalingen.

Wat zijn de wenselijke eisen waaraan precisie (herhaalbaarheid) en juistheid (zie kader 1) van een analytische methode moeten voldoen? Deze eisen zijn afgeleid van de biologische variatie van de relevante grootte (in dit geval de INR) binnen en tussen individuen.<sup>2</sup> Volgens de geaccepteerde criteria dient de wenselijke imprecisie van een analytische methode, uitgedrukt als variatiecoëfficiënt, niet groter te zijn dan de helft van de gemiddelde binnen-persoon variatie (uitgedrukt als variatiecoëfficiënt). In het geval van de INR is het van belang de groep personen te definiëren bij wie de binnen-persoon variatie moet worden bepaald. De INR

is gedefinieerd bij personen die langdurige behandeling met VKA ontvangen.<sup>3</sup> In eerdere studies over de binnen-persoon variatie was gekozen om patiënten te includeren die minimaal zes maanden VKA ontvingen en bij wie de dosis constant was gedurende zes opeenvolgende laboratoriumbepalingen en bij wie de INR gedurende die periode binnen de therapeutische range bleef.<sup>4</sup>

Om in onze huidige studie voldoende patiënten te kunnen includeren hebben wij de hulp van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) gevraagd. De FNT was bereid om alle aangesloten trombosediensten te benaderen en deelname aan onze studie aan te bevelen. In januari 2014 werd het studieprotocol met de inclusiecriteria van de patiënten aan alle trombosediensten gestuurd.

### Inclusiecriteria

1. De patiënt is zes maanden of langer onder behandeling met acenocoumarol of fenprocoumon.
2. De patiënt meet zelf de INR in capillair bloed met behulp van een point-of-care (POC) apparaat zoals de CoaguChek XS.
3. Na een minimale behandelperiode van zes maanden is gedurende een periode van zes of meer opeenvolgende INR bepalingen de dosis van de VKA gelijk gebleven.
4. Het interval tussen de opeenvolgende INR bepalingen is twee weken of langer.
5. Er zijn gedurende zes of meer opeenvolgende INR bepalingen geen veranderingen geweest in omstandigheden die de INR kunnen beïnvloeden zoals intercurrente ziekten, invasieve procedures, starten of stoppen van geneesmiddelen die interacteren met acenocoumarol of fenprocoumon.

### Methoden

Voor elke geïncludeerde patiënt werd de gemiddelde INR en standaarddeviatie berekend. De CV van elke patiënt werd berekend als de standaarddeviatie gedeeld door de gemiddelde INR.  $CV_T$  is de mediaan CV van een groep patiënten met hetzelfde type VKA en dezelfde therapeutische range. Voor berekening van de gemiddelde binnen-persoon variatie ( $CV_B$ ) gebruikten wij de formule:

$$CV_B = \sqrt{(CV_T^2 - CV_A^2)}$$

$CV_A$  is de gemiddelde analytische imprecisie van de INR bepaling met de CoaguChek XS. Wij gebruikten  $CV_A = 4\%$  afgeleid uit voorgaande publicaties<sup>5-8</sup>.

Verschillen in CV tussen groepen patiënten werden getoetst met de Mann-Whitney toets. P-waarden kleiner dan 0,05 werden als statistisch significant beschouwd.

### Resultaten

Tussen januari en augustus 2014 hebben zestien van alle 56 Nederlandse trombosediensten in totaal 322 patiënten geselecteerd volgens bovengenoemde inclusiecriteria. Alle geselecteerde patiënten gebruikten de CoaguChek XS voor zelfmeting. De geselecteerde patiënten werden gegroepeerd volgens het gebruikte type VKA (acenocoumarol of fenprocoumon) en de therapeutische range (lage intensiteit INR

2,0 - 3,5 of hoge intensiteit INR 2,5 - 4,0). Het aantal geselecteerde patiënten in de lage intensiteitsgroepen was hoger dan dat in de hoge intensiteitsgroepen (tabel 1).

Volgens de selectiecriteria was het minimum aantal INR's per patiënt zes maar sommige trombosediensten vonden patiënten met meer dan zes INR's. Bij iedere patiënt werd de CV van alle gerapporteerde INR's berekend. De mediaan CV is in tabel 2 weergegeven. Voor zowel acenocoumarol als fenprocoumon was er geen significant verschil tussen de CV's bij lage en hoge streefwaarden. Om deze reden werden de CV's bij lage en hoge streefwaarden gecombineerd. De mediaan  $CV_T$  van de acenocoumarol patiënten was significant hoger dan de mediaan CV van de fenprocoumon patiënten. De mediaan  $CV_B$  van de acenocoumarol patiënten en fenprocoumon patiënten was respectievelijk 10,2% en 8,6%.

Naast de boven beschreven resultaten van zelfmetende patiënten werden door het STAR-Medisch Diagnostisch Centrum te Rotterdam 123 reguliere acenocoumarolpatiënten geselecteerd volgens bovengenoemde inclusiecriteria (tabel 1). Deze reguliere patiënten werden door medewerkers van STAR geprikt en de capillaire bloedmonsters werden met een POC apparaat van STAR (CoaguChek XS Pro) geanalyseerd. De reguliere patiënten werden met een lagere frequentie gemonitord dan de zelfmetende patiënten (tabel 2). De mediaan CV van de reguliere patiënten verschilde niet significant van de mediaan CV van de zelfmetende acenocoumarol patiënten.

### Discussie

In de huidige studie werd de gemiddelde binnen-persoon variatie bepaald van zelfmetende patiënten en van reguliere patiënten gemonitord met de CoaguChek XS Pro. Daartoe werden de gegevens van verschillende Nederlandse trombosediensten samengevoegd. Er werd door de trombosediensten niet geselecteerd wat betreft de indicatie voor antistolling, co-medicatie met plaatjesremmers, leeftijd, geslacht, etniciteit of het seizoen van de waarnemingen. De Nederlandse trombosediensten gebruiken dezelfde richtlijnen voor het doseren en monitoren van vitamine K-antagonisten.<sup>9</sup> Het is niet waarschijnlijk dat er systematische verschillen zijn tussen de trombosediensten wat betreft de binnen-persoon variatie van de INR bij zelfmetende patiënten.

#### Achtergrondinformatie therapeutische ranges

Ten tijde van het onderzoek werden twee therapeutische ranges, met een hoge en een lage intensiteit, gehanteerd. Wereldwijd is de therapeutische range voor de lage intensiteit INR 2,0-3,0 en voor de hoge intensiteit INR 2,5-3,5. Om te vermijden dat de INR-waarde onder de therapeutische ranges komt te liggen hanteert de FNT therapeutische ranges van 2,0-3,5 en 2,5-4,0 en adviseert de trombosediensten om in de dagelijkse praktijk te streven naar INR-waarden van 2,5-3,5 en 3,0-4,0, de zogenaamde streefgebieden. Inmiddels hebben de trombosediensten besloten zich op korte termijn te gaan conformeren aan de internationaal gebruikte grenzen.

Door sommige geïncludeerde patiënten werden INR's gemeten die buiten de therapeutische range lagen ( $TTR < 100\%$ , zie tabel 2). Toch werd de dosis VKA niet veranderd en werden

de INR's buiten de therapeutische range meegenomen voor de berekening van CV. Aan de andere kant dient men zich te realiseren dat de gemiddelde binnen-persoon variatie waarschijnlijk afhankelijk is van de breedte van de therapeutische range. In Nederland is de therapeutische range breder dan in andere landen waar vaak een range 2,0 - 3,0 wordt toegepast (zie kader 2). Bij een therapeutische range van 2,0 - 3,5 is de gemiddelde binnen-persoon variatie misschien toch wat groter dan bij een smallere range (2,0 - 3,0).

In overeenstemming met voorgaande studies waarin de INR met een laboratoriummethode werd bepaald<sup>4</sup>, is de  $CV_B$  ook bij zelfmetende acenocoumarol patiënten hoger dan bij zelfmetende fenprocoumon patiënten (tabel 2). Dit kan worden verklaard door de kortere halfwaardetijd van acenocoumarol dan van fenprocoumon met als gevolg een grotere variatie in de activiteit van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren bij acenocoumarol. Vergelijking van de  $CV_B$  bij zelfmetende acenocoumarolpatiënten en die bij laboratoriumcontrole laat zien dat er weinig verschil bestaat, ook al lijkt  $CV_B$  bij zelfmetende fenprocoumonpatiënten iets lager te zijn dan bij reguliere fenprocoumonpatiënten die met een laboratoriummethode worden gemonitord.<sup>4</sup> De oorzaak is niet bekend.

Voor zelfmetende acenocoumarolpatiënten is de wenselijke analytische imprecisie  $0,5 \times CV_B = 5,1\%$ , en voor zelfmetende fenprocoumonpatiënten is deze  $0,5 \times CV_B = 4,3\%$ . De experimenteel bepaalde imprecisie voor de CoaguChek XS is ongeveer 4%, hetgeen in goede overeenstemming is met de berekende wenselijke waarde.

### Conclusie

Wij concluderen dat de herhaalbaarheid van de INR bepaald met de CoaguChek XS voldoet aan de kwaliteitseisen voor zelfmetende en reguliere patiënten.

### Nawoord

De resultaten van dit onderzoek zijn in een andere vorm gepresenteerd in *Thrombosis and Haemostasis*.<sup>10</sup>

Wij danken de Federatie van Nederlandse Trombosediensten voor de geboden ondersteuning. Bovendien danken wij de volgende personen en trombosediensten voor deelname aan de studie: J. Moes (Trombosedienst Ziekenhuis Bethesda, Hoogeveen); S. Steenen (Stichting Trombosedienst, Delft); R. Kort (Trombosedienst Medisch Diagnostisch Centrum, Drachten); R. van der Laan (Trombosedienst Medlon, Enschede); J. Zijlstra (Trombosedienst Ziekenhuis Tjongerschans, Heerenveen); B. Ellermeijer (Trombosedienst Starlet Diagnostisch Centrum, Alkmaar); M. Verdonschot (Trombosedienst Ziekenhuis Bernhoven, Uden); P. Deij (Trombosedienst Zeeuws-Vlaanderen, Terneuzen); J. van der Feest (Trombosedienst Saltro Diagnostisch Centrum, Utrecht); G. Zijlmans (Trombosedienst Midden-Brabant, Tilburg); J. Biedermann (Trombosedienst Star-Medisch Diagnostisch Centrum, Rotterdam); K. Janmaat (Trombosedienst Groene Hart Diagnostisch Centrum, Gouda); H. Vermaas (Trombosedienst Lab West, Rijswijk); T. Koopman (Trombosedienst Friesland Noord, Leeuwarden); F.J.M. van der Meer (Stichting Trombosedienst, Leiden); K. Verkerk-Seegers (Trombosedienst Sint Anna Ziekenhuis, Geldrop).



**Tabel 1.** Geselecteerde patiënten in verschillende groepen. N = aantal patiënten.

VKA	INR streef	Zelfmeting	N	Man (%)	Leeftijd (jaren)		Behandeltijd vóór start (maanden)	
					gemiddelde	range	gemiddelde	range
Acenocoumarol	laag	ja	93	75,3	65,7	22-85	74,9	11-291
Acenocoumarol	hoog	ja	72	66,7	63,3	29-84	105,2	12-291
Fenprocoumon	laag	ja	94	60,6	62,1	35-83	79,9	6-332
Fenprocoumon	hoog	ja	63	66,7	62,4	28-85	141,5	24-386
Acenocoumarol	laag	nee*	123	56,9	72,1	35-95	82,7	7-292

\*Alle patiënten in deze groep waren reguliere patiënten gemonitord door STAR-MDC.

**Tabel 2.** Variatie van INR in geselecteerde patiënten.  $CV_T$  is de mediaan van de totale variatie.  $CV_B$  is de gemiddelde binnen-persoon variatie. TTR is het percentage Tijd in de Therapeutische Range. Gem. = Gemiddelde.

VKA	INR streef	Zelf-meting	Aantal INR metingen per patiënt		Gemiddelde interval tussen metingen (dagen)		Gemiddelde INR per patiënt		TTR (%)	$CV_T$ (%)	$CV_B$ (%)
			gem.	range	gem.	range.	gem.	range			
Acenocoumarol	laag	ja	6,6	6-12	18,2	14-39	2,88	2,4-3,7	97,3	11,1	10,4
Acenocoumarol	hoog	ja	6,4	6-13	18,1	14-34	3,39	3,0-3,8	97,9	11,0	10,2
Fenprocoumon	laag	ja	7,0	6-22	19,0	14-33	2,84	2,2-3,3	98,9	9,7	8,8
Fenprocoumon	hoog	ja	6,5	6-13	18,9	14-31	3,37	2,8-3,8	97,5	9,1	8,1
Acenocoumarol	laag	nee*	6,7	6-10	30,9	15-42	2,91	2,6-3,4	99,6	11,0	10,2

\*Alle patiënten in deze groep waren reguliere patiënten gemonitord door STAR-MDC.

## Referenties

- Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ et al. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2003;163:2639-46.
- Fraser CG. Optimal analytical performance for point-of-care testing. *Clin Chem Acta* 2001;307:37-43.
- WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-second report. Annex 6. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists. WHO Technical Report Series no. 979, WHO, Geneva, 2013.
- Van Geest-Daalderop JHH, Péquériau NCV, van den Besselaar AMHP. Variability of INR in patients on stable long-term treatment with phenprocoumon and acenocoumarol and implications for analytical quality requirements. *Thromb Haemost* 2009;102:588-92.
- Braun S, Watzke H, Hasenkam JM et al. Performance evaluation of the new CoaguChek XS system compared with the established CoaguChek system by patients experienced in INR-self management. *Thromb Haemost* 2007;97:310-4.
- Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res* 2008;123:381-9.
- Wieloch M, Hillarp A, Strandberg K et al. Comparison and evaluation of a point-of-care device (CoaguChek XS) to Owren-type prothrombin time assay for monitoring of oral anticoagulant therapy with warfarin. *Thromb Res* 2009;124:344-8.
- Sølvik UØ, Petersen PH, Monsen G et al. Discrepancies in International Normalized Ratio results between instruments: a model to split the variation into subcomponents. *Clin Chem* 2010;56:1618-26.
- Federatie van Nederlandse Trombosediensten. De kunst van het doseren. [www.fnt.nl](http://www.fnt.nl)
- Van den Besselaar AM, Biedermann JS, Kruij MJ. Point-of-care testing and INR within-subject variation in patients receiving a constant dose of vitamin K antagonist. *Thromb Haemost* 2015. [Epub ahead of print] Jul 23;114(5).

# De praktijk van perioperatieve antistolling met laag-molecuulgewicht heparine; De opvolging van richtlijnen en risicofactoren voor bloedingen

P Eijgenraam<sup>1</sup>, H ten Cate<sup>1,2</sup>, AJ ten Cate-Hoek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Laboratory for Clinical Thrombosis and Haemostasis, Maastricht University, Universiteitssingel 50 6229 ER Maastricht, the Netherlands,

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht University Medical Centre+, Joseph Bechlaan 113 6229GR Maastricht, the Netherlands

## Introductie

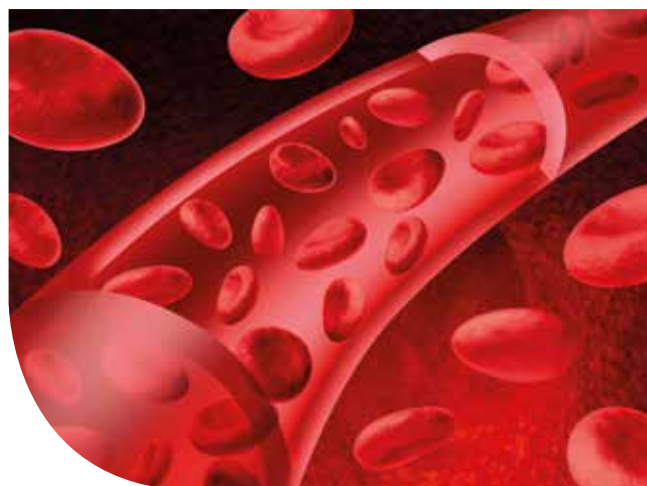
Perioperatieve antistolling met laag-molecuulgewicht heparine (LMWH) ter vervanging van vitamine K-antagonisten (VKA) wordt toegepast om het risico op een trombo-embolie (TE) zo laag mogelijk te houden. De richtlijnen zoals die zijn gepubliceerd door het American College of Chest Physicians (ACCP) onderscheiden risicopatiënten en beschrijven behandelingsmogelijkheden(1). Een patiënt met een hoog TE risico die een ingreep met hoog bloedingsrisico ondergaat, dient overbrugd te worden met therapeutische doses LMWH; een patiënt met een matig TE risico kan zowel therapeutische als profylactische doses ontvangen, terwijl een laag risico patiënt het meest gebaat lijkt bij profylactische doses of zelfs helemaal geen LMWH toediening. In deze retrospectieve cohortstudie hebben we beoordeeld in hoeverre deze richtlijnen zijn gevolgd bij patiënten die zijn overbrugd met LMWH. Daarnaast hebben we mogelijke risicofactoren voor bloedingen vastgesteld.

## Methoden

We hebben 181 opeenvolgende patiënten (222 ingrepen) die langer dan drie maanden VKA gebruiken en overbrugd zijn met LMWH geïdentificeerd met gebruikmaking van het elektronisch patiëntendossier van het MUMC+ Maastricht. Juiste opvolging van richtlijnen is gedefinieerd als de samenhang tussen TE risico en de toegediende dosering LMWH, het bloedingsrisico van de ingreep en de duur van de postoperatieve toediening van LMWH. We hebben gebruik gemaakt van logistische regressie om risicofactoren voor postoperatieve bloedingen te kunnen vaststellen.

## Resultaten

Van alle patiënten met een laag TE risico (n = 102) werd 84,3% overbrugd met therapeutische doses LMWH. De mediane duur van LMWH toediening na de ingreep bedroeg acht dagen. Na 30 dagen bleek de incidentie van 'major bleeding' in de hele groep (n=222) 11,3% te bedragen. Bij twee patiënten (0,90%) werd een diep veneuze trombose vastgesteld (zie tabel 1). Een breed scala aan ingrepen is verricht (zie tabel 2).



Creatinineklaring  $\leq 40$  ml/min (odds ratio (OR) 5,03, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,25 – 20,26) en tandartsbehandelingen (OR 3,32, 95% BI 1,22 – 9,04) waren onafhankelijke voorspellers voor 'total bleeding'.

## Conclusie

Overbruggingsrichtlijnen werden slecht opgevolgd, hetgeen leidde tot langdurige behandelingen, overbehandeling en een hoge incidentie van bloedingen. De meerderheid van de patiënten had een laag TE risicoprofiel en onderging ingrepen met een laag risico op bloedingen. Een grote meerderheid van de laag risico patiënten werd ten onrechte behandeld met therapeutische doses LMWH. We hebben, in tegenstelling tot andere onderzoekers, in deze studie geen verband kunnen leggen tussen deze agressieve behandeling en het veelvuldig optreden van bloedingen(2, 3). De lage incidentie van TE is in overeenstemming met andere studies(4, 5). Bij patiënten met een verminderde creatinineklaring dienen verlaagde doses LMWH overwogen te worden, teneinde het bloedingsrisico te minimaliseren.

## Gepubliceerd

Eijgenraam P, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. Practice of bridging anticoagulation: guideline adherence and risk factors for bleeding. *Neth J Med.* 2014;72(3):157-164.

Tabel 1. Baseline karakteristieken, ingreep, antistolling en complicaties		
Baseline		
Man		131 (59,0%)
Leeftijd (jaar)		70,3±11,4
Arterieel TE risico (n=190)	Hoog	42 (27,4%)
	Matig	56 (29,5%)
	Laag	80 (42,1%)
	Niet genoemd in ACCP richtlijnen	12 (6,3%)
Veneus TE risico (n=42)	Hoog	9 (21,4%)
	Matig	1 (2,4%)
	Laag	32 (76,2%)
Creatinineklaring (n=222)	>60 ml/min	64 (28,8%)
	41-60 ml/min	42 (18,9%)
	≤40 ml/min	20 (9,0%)
	Geen meting uitgevoerd	96 (43,2%)
Ingreep		
Bloedingsrisico procedures ACCP (n=222)	Hoog	160 (72,1%)
	Hoog bloedingsrisico procedure	157 (70,7%)
	Bloeding eerdere ingreep	3 (1,4%)
	Laag	62 (27,9%)
	Laag bloedingsrisico procedure	62 (27,9%)
Antistolling		
VKA (n=222)	Acenocoumarol	200 (90,1%)
	Fenprocoumon	22 (9,9%)
Vitamine K voor ingreep (n=6)	Acenocoumarol	0 (0,0%)
	Fenprocoumon	6 (100%)
LMWH na ingreep (n=222)	Profylactisch	23 (10,4%)
	Therapeutisch	199 (89,6%)
Stoptijd VKA (dagen)	Acenocoumarol	-3,4 ± 1,6 Mediaan: -3,0
	Fenprocoumon	-5,3 ± 3,6 Mediaan: -5,0
Herstarttijd VKA na ingreep (dagen)	Acenocoumarol	1,4 ± 3,3 Mediaan: 0,0
	Fenprocoumon	2,1 ± 8,0 Mediaan: 0,0
Starttijd LMWH voor ingreep (dagen)	Acenocoumarol	-3,2 ± 1,7 Mediaan: -3,0
	Fenprocoumon	-6,3 ± 5,1 Mediaan: -4,0
Stoptijd LMWH voor ingreep (dagen)	Acenocoumarol	-0,9 ± 0,5 Mediaan: -1,0
	Fenprocoumon	-1,3 ± 0,6 Mediaan: -1,0
Herstarttijd LMWH na ingreep (uren)	Acenocoumarol	19,3 ± 9,9 Mediaan: 24,0
	Fenprocoumon	19,3 ± 9,5 Mediaan: 12,0
Stoptijd LMWH na ingreep (dagen)	Acenocoumarol	9,6 ± 6,0 Mediaan: 8,0
	Fenprocoumon	13,9 ± 11,9 Mediaan: 10,0
Totale duur LMWH (dagen)	Acenocoumarol	11,2 ± 6,2 Mediaan: 8,5
	Fenprocoumon	17,6 ± 13,8 Mediaan: 13,0
INR dag ingreep	Acenocoumarol	1,1 ± 0,1
	Fenprocoumon	1,2 ± 0,2
Tijd INR>2 (dagen) + LMWH dosering ontvangen	Acenocoumarol	8,7 ± 6,9 Mediaan: 7,0
	Fenprocoumon	11,8 ± 10,5 Mediaan: 8,0
Laag TE risico en postoperatieve LMWH dosering		
Laag TE risico (n=102) en profylactische dosering		16 (15,7%)
Laag TE risico (n=102) en therapeutische dosering		86 (84,3%)
Complicaties		
Bloeding (n=44)	Transfusie	4 (1,8%)
	Opname ziekenhuis	21 (9,5%)
	'Minor'	19 (8,6%)
TE (n=2)		2 (0,9%)

**Tabel 1.** Afkortingen: ACCP, American College of Chest Physicians; AF, atrium fibrilleren; INR, International Normalized Ratio; LMWH, laag- molecuulgewicht heparine; MHV, mechanical heart valve; TE, trombo-embolie; VKA vitamine K-antagonist; VTE, veneuze trombo-embolie

Tabel 2. Chirurgische ingrepen (n=222)

Maag, darm, lever		Neurochirurgie	
Scopie colon/duodenum met of zonder biopsie	26	Hernia nuclei pulposi	5
Cholecystectomie	2	Lumbaal punctie	1
Buikchirurgie	7	Vaatchirurgie	
Aambeien	3	Varices	2
Poliep verwijdering colon	1	Angioplastiek/stent plaatsing	2
Orthopedisch		Bypass chirurgie	1
Totale heup prothese	5	Plastisch	
Totale knie prothese	4	Handchirurgie	6
Injecties in het gewricht	3	Dermatologische procedure	8
Elleboog, voet, schouder	3	Entropion chirurgie	3
Overig	8	Overig	3
Urologie		Interventionele radiologie	
Biopsie prostaat	7	Hartbiopsie	2
TUR-prostaat	4	Hartkatheterisatie	9
Blaaskanker	3	Overig	2
Brachytherapy	2	Overig	
Uretero(reno)scopie	5	KNO chirurgie	2
Scopie blaas met of zonder biopsie	2	Neurolyse (verdoven zenuwwortel middels injectie)	11
Overig	7	Cataract	2
Tandartsbehandelingen		Hernia umbilicalis/inguinalis	4
Extracties	37	Borstkanker	4
Implantaten	10	Mammabiopsie	6
Tandhygiëne	1	Bronchoscopie met of zonder biopsie	4
		Overig	5

Tabel 2. Afkortingen: KNO: keel, neus en oor; TUR; transurethrale resectie van de prostaat

## Referenties

1. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299-339.
2. Jaffer AK, Brotman DJ, Bash LD et al. Variations in perioperative warfarin management: outcomes and practice patterns at nine hospitals. *Am J Med* 2010;123:141-50.
3. Robinson M, Healey JS, Eikelboom J et al. Postoperative low-molecular-weight heparin bridging is associated with an increase in wound hematoma following surgery for pacemakers and implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:378-82.
4. Pengo V, Cucchini U, Denas G et al. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 2009;119:2920-7.
5. Hammerstingl C, Omran H. Bridging of oral anticoagulation with low-molecular-weight heparin: experience in 373 patients with renal insufficiency undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost* 2009;101:1085-90.

# Applicatiecursus 2015

In oktober en november is de jaarlijkse Applicatiecursus voor doseerartsen gehouden. De cursus werd dit jaar voor het eerst geleid door mw. dr. Laura Faber. U treft hier samenvattingen van de meeste voordrachten aan. De presentaties zijn voor leden van de FNT te vinden op het besloten gedeelte van de website.



## Bridge studie

Mw. dr. Margriet Piersma, Universitair Medisch Centrum Groningen / Certe Trombosedienst, Groningen

Antistollingsbehandeling is geïnformeerd schipperen tussen enerzijds het voorkómen van trombose en anderzijds het beperken van het risico van een bloeding. Dat wordt vooral kritisch wanneer een patiënt die chronisch antistolling gebruikt een ingreep ondergaat, waarvoor de behandeling kortdurend moet worden onderbroken. De vraag is of staken in verband met het tromboserisico verantwoord is. Maar beter is misschien de vraag of het risico van kortdurend staken opweegt tegen het risico van overbruggen.

In het verleden uitgevoerde niet gerandomiseerde studies gaven geen betrouwbare schatting van de effectiviteit, maar ook niet van de veiligheid van overbruggen met LMWH (verder overbruggen) tijdens onderbreking van de antistollingsbehandeling. Waar overbruggen een verhoogd bloedingsrisico met zich mee brengt, kan men zich bovendien afvragen wat de winst van overbruggen is ten opzichte van het continueren van de antistollingsbehandeling tijdens een ingreep, zoals inmiddels gebruikelijk bij de meeste tandheelkundige ingrepen (ACTA protocol)<sup>1</sup>.

In juni 2015 is de eerste gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde 'Bridge studie': 'Perioperative Bridge Anticoagulation in Patiënten with Atrial Fibrillation' gepresenteerd op de ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) en aansluitend gepubliceerd in The New England Journal of Medicine door James D. Douketis et al.<sup>2</sup>.

De hypothese van deze studie was dat niet overbruggen van patiënten met atriumfibrilleren (AF) die een electieve invasieve procedure ondergaan non inferior is ten opzichte van wel overbruggen in het optreden van arteriële embolie en superieur ten opzichte van wel overbruggen in het optreden van ernstige bloedingen.

1884 patiënten werden in de studie geïncludeerd en de gegevens van 1813 patiënten konden worden geëvalueerd. De gemiddelde CHADS2 score bedroeg 2,3, 38,3% had een CHADS2 score  $\geq 3$ . Volgens protocol werd de studiemedicatie (LMWH of placebo) vóór de operatie bij alle patiënten op hetzelfde tijdstip gestaakt, de herstart postoperatief was in geval van een ingreep met een hoog

geclassificeerd bloedingsrisico later dan bij een ingreep met een laag geclassificeerd bloedingsrisico. 89,4% van de ingrepen kon met laag bloedingsrisico worden geclassificeerd, maar werd slechts in 69,1% zodanig behandeld, het postoperatieve beleid was dus in veel gevallen 'extra voorzichtig'.

De resultaten van de studie lieten zien dat staken zonder en met overbruggen inderdaad non inferior waren ten opzichte van elkaar in de preventie van arteriële tromboembolie. Daarnaast bleek bij overbruggen het risico van een ernstige bloeding ongeveer 3x verhoogd ten opzichte van niet overbruggen. Als beperkingen van de studie kunnen worden genoemd het gebrek aan representativiteit, namelijk een ondervertegenwoordiging van patiënten met een CHADS2 score van 5 en 6. Echter ook in eerdere niet gerandomiseerde studies werden dezelfde resultaten gezien bij een eveneens lage gemiddelde CHADS2 score. Daarnaast werden vooral ingrepen met een laag bloedingsrisico verricht en werden lage aantallen arteriële tromboembolieën en ernstige bloedingen gezien, beide minder dan verwacht.

Op grond van de resultaten van de 'Bridge studie' lijkt het raadzaam nog terughoudender te zijn met overbruggen en deze mogelijk zelfs geheel achterwege te laten. Zowel de vigerende CBO Richtlijn (2009) als ook de binnenkort te verwachten gereviseerde Richtlijn 'Antitrombotisch beleid' laten ruimte voor overbruggen bij een hoog tromboserisico:  $> 10\%$ , CHADS VASC 8-9 en CHADS2 5-6. Tot slot zij opgemerkt dat het beleid rond ingrepen maatwerk blijft en te allen tijde een individuele risicostratificatie behoeft.

- 1 ACTA-richtlijn: Beleid bij tandheelkundige ingrepen tijdens antitrombotische behandeling, juni 2012 ([http://www.knmt.nl/\\_C1256DE2004732BC.nsf/vBijlage/Richtlijn\\_ACTA\\_antistolling\\_juni2012.pdf/\\$File/Richtlijn\\_ACTA\\_antistolling\\_juni2012.pdf](http://www.knmt.nl/_C1256DE2004732BC.nsf/vBijlage/Richtlijn_ACTA_antistolling_juni2012.pdf/$File/Richtlijn_ACTA_antistolling_juni2012.pdf))
- 2 Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2015; 373:823-33

# Couperen

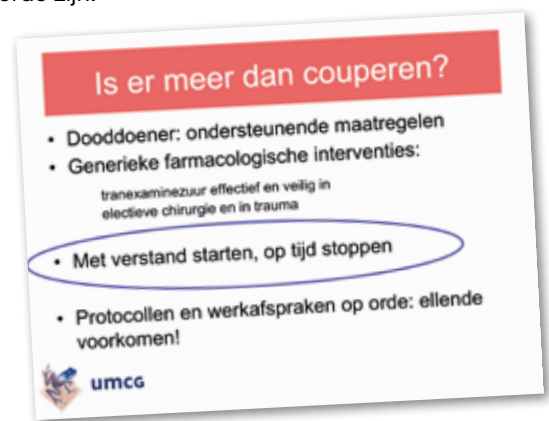
**mw. prof.dr. Karina Meijer, Universitair Medisch Centrum Groningen**

Voor vitamine K-antagonisten bestaat een antidotum dat specifiek en volledig de stolling herstelt, namelijk vier factoren protrombine complex concentraat (PCC). Ondanks de theoretisch goede werkzaamheid van dit middel, is de uitkomst van bv intracraniale bloedingen onder VKA niet goed. Dit komt niet omdat patiënten het ziekenhuis niet bereiken, of omdat zij geen PCC toegediend hebben gekregen. Mogelijk kan de effectiviteit van PCC nog worden vergroot, door ze beter toe te passen. Een gerandomiseerde studie wordt gepresenteerd die wij op dit moment in een aantal ziekenhuizen in Nederland uitvoeren, waarbinnen twee verschillende strategieën om PCC te doseren worden vergeleken (de PROPER3 studie: snelle vaste lagere dosering versus variabele dosering).

Voor de DOACs was tot voor kort geen specifiek antidotum beschikbaar. Bij ernstige bloedingen wordt PCC geadviseerd. De onderbouwing van dat advies is erg matig, er is weinig bekend over de klinische effectiviteit van PCC in het couperen van DOACs. Wel zijn inmiddels in studieverband specifieke antidota beschikbaar, zowel een anti-dabigatran antilichaam (idarucizumab) als een gemodificeerd Xa molecuul (andexanet) dat preferentieel Xa remmers (DOACs, maar ook LMWH en pentasacchariden) bindt. Beide middelen worden getest in grootschalige single-arm studies, anti-dabigatran nu al in Nederland en anandexanet naar verwachting ook al snel. Inmiddels is de

eerste serie van 90 patiënten die met idarucizumab is behandeld ook beschreven. Door ontbreken van een controlegroep zijn de data lastig te interpreteren, maar de overeenkomsten met data van PCC in VKA zijn groot: patiënten die bloeden tijdens antistolling hebben a priori een slechte uitkomst, door irreversibele schade en door comorbiditeit.

Mijn conclusie is dan ook dat de meeste winst te behalen is door bloedingen te voorkomen: stop en herstart antistolling met beleid, en zorg dat protocollen en werkafspraken goed op orde zijn.



# Praktische issues bij LMWH's

**Prof. dr. Eric van Roon, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Afdeling Klinische Farmacie & Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden**

Het thema 'High Risk Medicatie' binnen het Veiligheidsmanagementsysteem (VMS) vereist dat voor elk parenteraal geneesmiddel een dubbelcheck plaatsvindt bij bereiding en toediening. Dat levert een forse extra werkbelasting voor de verpleegkundigen. Op basis van de wens dat we het voorschrijven van profylactisch gebruik van laag moleculair gewicht heparine (LMWH) zouden kunnen beperken tot die patiënten met een indicatie is in het Medisch Centrum Leeuwarden gezocht naar een instrument voor het bepalen van de indicatiestelling. Intramuraal hebben we de Padua Prediction Score (PPS) opgenomen in de protocollen om, in geval van twijfel over de profylactische indicatie voor een LMWH, te kunnen nagaan of de indicatie daadwerkelijk bestaat. De uitgevoerde validaties rond de PPS en het gebruikersgemak maken de PPS tot een bruikbaar instrument. Of de PPS het prescriptiebeleid reduceert is (nog) niet onderzocht.

Wat betreft LMWH bij therapeutische indicaties valt op dat er weinig goede bewijslast is voor de mate waarin de dosering moet worden aangepast bij nierfunctiestoornissen.

De formele bijsluiterteksten en de richtlijn van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN) geven adviezen die niet met elkaar overeenkomen. In het Medisch Centrum Leeuwarden zijn de adviezen van de NFN geïmplementeerd.

Deze voorzien in het advies om bij langer durende behandeling ook anti-Xa-activiteiten, een surrogaatparameter, te bepalen. De associatie tussen klinische relevante uitkomsten en de anti-Xa activiteit is slecht onderbouwd. Eveneens is de streefwaarde van de anti-Xa-activiteit slecht onderbouwd. Op basis van de bestaande kennis en de door de NFN geformuleerde adviezen is nader onderzoek nodig. Momenteel loopt in meerdere klinieken in Nederland onderzoek naar de relatie tussen dosis LMWH, ernst van nierfunctiestoornis en anti-Xa-activiteit om te bepalen of de adviezen zoals geformuleerd door de NFN leiden tot adequate instelling.





# Antistollingsmedicatie bij kwetsbare ouderen

**Martin van Leen, specialist ouderengeneeskunde, Avoord Zorg en Wonen**

Medicatie die van invloed is op het stollingsproces wordt zeer frequent voorgeschreven bij kwetsbare ouderen. Uit onderzoek blijkt dat circa 50% of een vitamine K-antagonist, of aspirine of een combinatie van deze medicijnen slikt.

Vaak komen er ook nog andere combinaties voor. Recent had een cliënt bij opname in ons verpleeghuis (mevrouw was 94 jaar, had een gevorderde dementie, hartfalen, en viel meerdere malen per week) een combinatie van acenocoumarol, acetylsalicylzuur, naproxen en clopidogrel. Bij binnenkomst had mevrouw enorme haematomen op beide onderbenen. Toen ik de voorschrijvende specialisten raadpleegde, kreeg ik als antwoord dat het volgens de huidige richtlijnen was en dat zij die aanhielden ook voor kwetsbare ouderen. En daar zit nu precies het probleem.

Richtlijnen zijn niet geschreven op basis van onderzoek bij kwetsbare ouderen en ook niet voor situaties met veel co-morbiditeit. Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijnen wordt gekozen voor extrapolatie naar andere groepen waaronder de groep kwetsbare ouderen.

Specialisten ouderengeneeskunde worden dagelijks uitgedaagd om de voordelen van medicatie af te wegen tegen mogelijke nadelen. Dit leidt onherroepelijk tot een werkwijze waarbij de richtlijnen vaak niet volledig gebruikt worden. Mits goed gedocumenteerd en NA overleg met de voorschrijvend specialist is deze werkwijze een breed gedragen methode binnen de geriatrie en ouderengeneeskunde.

Er is uiteraard grote behoefte, ter ondersteuning van ons werk aan speciale, op onze doelgroep geënte ontwikkeling van richtlijnen. Voor specialisten ouderengeneeskunde komt kwaliteit van leven altijd op de eerste plaats.

## Veneuze kleppen en het risico op trombose bij ouderen

# De Batavia studie

**Mw. Alev Karasu, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden**

Leeftijd is een belangrijke risicofactor van diep veneuze trombose (DVT). Incidentiecijfers van DVT stijgen exponentieel naarmate de leeftijd vordert. De plek waar trombi ontstaan is rondom de klep in de venen. Door stase en hypoxie ontstaat hier een pro-trombotische omgeving. Leeftijd-gerelateerde veranderingen aan veneuze kleppen laten, naarmate men ouder wordt, verhoogde collageen afzetting, hypertrofie van elastische vezels en een vermeerdering van elastische vezels zien. Dit leidt tot verdikking van de kleppen en vormt de basis van de onderzoeksvraag van de Batavia studie: wat is het effect van veroudering van veneuze kleppen, i.e. verdikking van kleppen en een toegenomen reflux, op het risico van DVT? We hebben een patiënt-controle onderzoek opgezet met deelnemers  $\geq 70$  jaar. Patiënten die voor het eerst een DVT kregen, zijn geïdentificeerd uit de trombosediensten van Leiden en Haarlem, exclusiecriteria waren aanwezigheid van maligniteiten, cognitieve stoornissen en voor praktische redenen ook inwoners van verpleeghuizen. Controles zijn geïdentificeerd uit huisartsenpraktijken, zij hadden dezelfde in- en exclusiecriteria (behalve DVT). Veneuze kleppen zijn in beeld gebracht middels B-mode echografie in de vena poplitea van het contralateraal been. Veneuze reflux is bepaald middels standaardcompressie van 100 mm Hg met een opblaasbaar manchet.

We hebben 96 controles en 70 patiënten geïncludeerd. De gemiddelde klepdikte in de controles was 0,36 mm (95% CI 0,35-0,38), in het contralateraal been van de patiënten was dit 0,39 mm (95% CI 0,36-0,42). Het gemiddelde reflux in controles was 0,4 s, in patiënten 0,6 s.

Om het risico op DVT te schatten hebben we de klepdikte, zoals deze gemeten is in controles, gedichotomiseerd op het 90° percentiel (0,44 mm). Acht controles en tien patiënten hadden een klepdikte  $>0,44$  mm, wat correspondeert met een OR van 2,9 (95% CI 1,0-8,0). Omdat functionele reflux gedefinieerd is als reflux  $>1$  s, hebben we de gemeten reflux gedichotomiseerd op 1 s en het risico op DVT was 2,4-keer verhoogd (OR=2,4, 95% CI 0,7-8,9). Tot slot hebben we een relatie tussen reflux en klepdikte ontdekt: voor elke toename van klepdikte met 0,1 mm, wordt de reflux met 0,2 s langer. We concluderen dat er een associatie bestaat van dikke kleppen en een verhoogd risico op trombose en een associatie tussen verlengde reflux ( $>1$  s) en trombose.



# CATCH studie: tinzaparine vs. warfarine voor de behandeling van trombose in patiënten met kanker

**Nick van Es, afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam**

Kankerpatiënten hebben een viermaal verhoogd risico op het ontwikkelen van een veneuze trombo-embolie (VTE) vergeleken met patiënten zonder kanker. Internationale richtlijnen adviseren laag-moleculair gewicht heparine (LMWH) boven vitamine K-antagonisten (VKA) voor de behandeling van VTE in kankerpatiënten vanwege een ca. 50% lagere kans op een recidief VTE bij een vergelijkbaar bloedingsrisico. Deze aanbeveling is voor een belangrijk deel gebaseerd op één grote trial (CLOT; Lee, *NEJM*, 2003), daar waar later uitgevoerde, kleinere trials geen significant voordeel van LMWH konden aantonen. Om de wetenschappelijke basis voor LMWH te vergroten werd de CATCH trial uitgevoerd, waarvan de resultaten recent werden gepubliceerd (Lee et al, *JAMA*, 2015).

In de CATCH trial werden 900 patiënten met actieve kanker en een VTE gerandomiseerd tussen tinzaparine (therapeutische dosis) en warfarine gedurende zes maanden. De tijd in het therapeutische gebied (INR 2-3) in de warfarinegroep was 47%. De incidentie van recidief VTE na zes maanden was 7% in de tinzaparinegroep en 10% in de warfarinegroep (hazard ratio 0,65; 95% BI 0,41-1,03). Er was geen verschil in ernstige bloedingen (2,7% vs 2,4%) en overlijden (33% vs 31%). Wel was tinzaparine geassocieerd met een 42% significant lagere kans op klinisch relevante niet-ernstige bloedingen (11% vs 15%; HR 0,58; P=0,004).

De auteurs concluderen dat de CATCH trial er niet in geslaagd is om een superieure effectiviteit van tinzaparine ten opzichte van warfarine aan te tonen. Echter, de niet-significante resultaten van de CATCH trial zijn in lijn met de eerdere trials die LMWH met VKA vergeleken. Derhalve blijft de keuze voor LMWH als primaire behandeling van VTE in kankerpatiënten voorlopig onomstreden.



#### CLOT:

Lee AYY, Leine, MN, Baker RI et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-53

#### CATCH:

Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G et al Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:677-86

## De Physician Assistant binnen de trombosedienst

**Mw. Saskia Koekkoek, physician assistant laboratoriumgeneeskunde, trombosedienst/KCL Isala klinieken, Zwolle**

De physician assistant (PA) is een hoogopgeleide (masterniveau) medisch professional die specifieke taken overneemt van een arts of medisch specialist; de zogenaamde taakherschikking. De opleiding van PA betreft een 2,5 jarige duale masteropleiding die verzorgd wordt door vijf hogescholen. Het curriculum is opgebouwd uit verschillende geneeskundige processen. Daarnaast wordt er uitgebreid aandacht besteed aan o.a. klinisch redeneren, farmacotherapie, consultvoering, wetenschappelijk onderzoek en projectmatig werken. De student loopt stages (soort co-schappen) bij verschillende medisch specialismen, inclusief de 1<sup>e</sup> lijnszorg.

Voorwaarden voor toelating van de opleiding zijn:

- Vooropleiding HBO bachelor niveau binnen relevant vakgebied gezondheidszorg
- Minimaal twee jaar werkervaring in uitvoering patiëntenzorg

- Dienstverband van minimaal 32 uur p/w
- Leermeester (arts/medisch specialist)

De opleiding wordt deels gefinancierd door het ministerie van VWS. In Nederland zijn momenteel ruim 1000 PA's werkzaam binnen zowel 1<sup>e</sup> als 2<sup>e</sup> lijnszorg. Voor trombosezorg is de PA relatief nieuw. Momenteel is er één afgestudeerde PA (deels) werkzaam binnen een trombosedienst (Zwolle). Er zijn vier PA's in opleiding om ingezet te worden binnen de trombosezorg. De PA kan over de volle breedte ingezet worden op een trombosedienst. Hierbij kan worden gedacht aan doseren





van vitamine K-antagonisten, consultvoering, medisch advies geven aan patiënt en zorgprofessionals en het geven van scholing.

De PA's zijn georganiseerd in de beroepsvereniging NAPA en geregistreerd in het kwaliteitsregister GAIA. Het NAPA-beroepsprofiel is samen met het landelijk competentieprofiel vastgelegd in het zogenaamde experimenteerartikel van de Wet BIG en de bijbehorende Algemene Maatregel van Bestuur, die op 1 januari 2012 zijn ingegaan voor een periode

van vijf jaar. Het beroep geniet daarin een zogenaamde opleidingstitelbescherming. Na deze periode is de verwachting dat de Physician Assistant definitief wordt opgenomen in de wet BIG.

Al met al een beroepsgroep met potentie, kansen en mogelijkheden. Wilt u meer informatie hierover dan kunt u contact opnemen met mw. S. Koekkoek, MPA Laboratorium-geneeskunde/Trombosedienst. s.a.h.koekkoek@isala.nl

# Fibrinogeen, fibrinogeen varianten en het risico op trombose

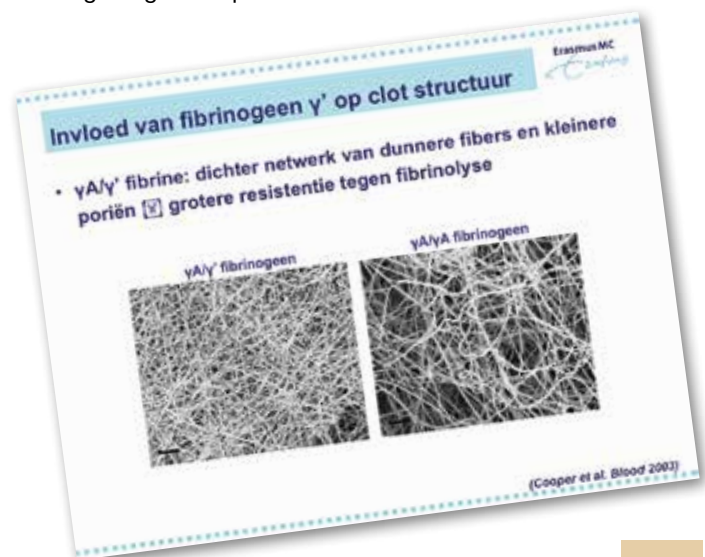
**Mw. dr. Shirley Uitte de Willige, PhD BSc, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam**  
**Mw. dr. Moniek de Maat, PhD, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam**



Moniek de Maat

Fibrinogeen is de precursor van het fibrinenetwerk dat zorgt voor versterking en stabilisatie van een bloedstolsel. Het fibrinenetwerk zorgt dat de plaatjesplug op z'n plek wordt gehouden. Uit microscopisch onderzoek op verwijderde bloedstolsels blijkt dat fibrine het meest voorkomende en dus een belangrijk eiwit is in een arteriële trombus. Verder zitten er ook bloedplaatjes, rode bloedcellen, witte bloedcellen en cholesterolkristallen in. Fibrinogeen is een groot (340 kDa) acute fase eiwit dat wordt gesynthetiseerd door de lever. Een fibrinogeen molecuul bestaat uit 6 peptiden: 2 alfa ketens, 2 bèta ketens en 2 gamma ketens, en wordt bijeengehouden door 29 disulfide bruggen. Zodra trombine fibrinopeptiden A en B afknipt worden fibrinogeen moleculen omgezet naar fibrine monomeren die door polymerisatie het uiteindelijke fibrinenetwerk vormen. Dit netwerk is van invloed op het trombose risico. Zo verhoogt een dicht netwerk van dunne fibrine draden en kleinere poriën het trombose risico, doordat het minder goed doorlaatbaar is voor fibrinolytische enzymen. Verder is bekend dat hoge fibrinogeenlevels het risico op arteriële en veneuze trombose verhogen.

Fibrinogeen is een erg heterogeen molecuul met vele variaties, zoals polymorfismen, mutaties, posttranslationele modificaties (glycosylatie, fosforylatie ed.) en alternatieve splicing. Een van de alternatieve splice varianten die besproken is, is fibrinogeen gamma prime. Fibrinogeen gamma prime, 10-15% van alle gamma ketens, heeft een verlengde gamma keten die een belangrijke functie heeft in de hemostase. Zo voorkomt deze keten binding van fibrinogeen aan bloedplaatjes en beïnvloedt deze keten het fibrinenetwerk. Het netwerk van fibrinogeen gamma prime bestaat uit een dichter netwerk van dunne fibers en kleinere poriën wat het tromboserisico verhoogt. Verder kan deze keten andere stollingseiwitten zoals factor XIII en trombine binden en werkt daardoor ook antitrombotisch. De controverse is dat hoge gamma prime levels zijn gevonden in patiënten met arteriële trombose, terwijl lage gamma prime levels zijn gevonden in patiënten met veneuze trombose. Een kanttekening is dat al deze studies zijn uitgevoerd na de trombotisch event, en niet prospectief. Een conclusie over oorzaak of gevolg kan hieruit dus niet worden getrokken. Muizenstudies hebben laten zien dat verhoging van totaal fibrinogeen wel verantwoordelijk is voor het veroorzaken van een arteriële of veneuze trombose, terwijl dit voor fibrinogeen gamma prime niet zo is.



# TAFI activatie remming door TAFI peptiden

Tom Plug, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Trombine-actieveerbare Fibrinolyse Inhibitor (TAFI) is een eiwit dat een bloedstolsel beschermt tegen voortijdige afbraak. Na activatie remt actief TAFI (TAFIa) de vorming van plasmine, het enzym dat uiteindelijk een bloedstolsel weer afbreekt. Dus als TAFIa geremd wordt, zal een bloedstolsel sneller worden afgebroken wat zeer gunstig is bij de behandeling van trombose. Er wordt al onderzoek gedaan om TAFIa te remmen, maar dit onderzoek wordt bemoeilijkt door het feit dat TAFIa-remmers TAFIa stabiliseren en zo langer zijn werk laten doen. Dit zorgt paradoxaal genoeg voor het tegenovergestelde effect.

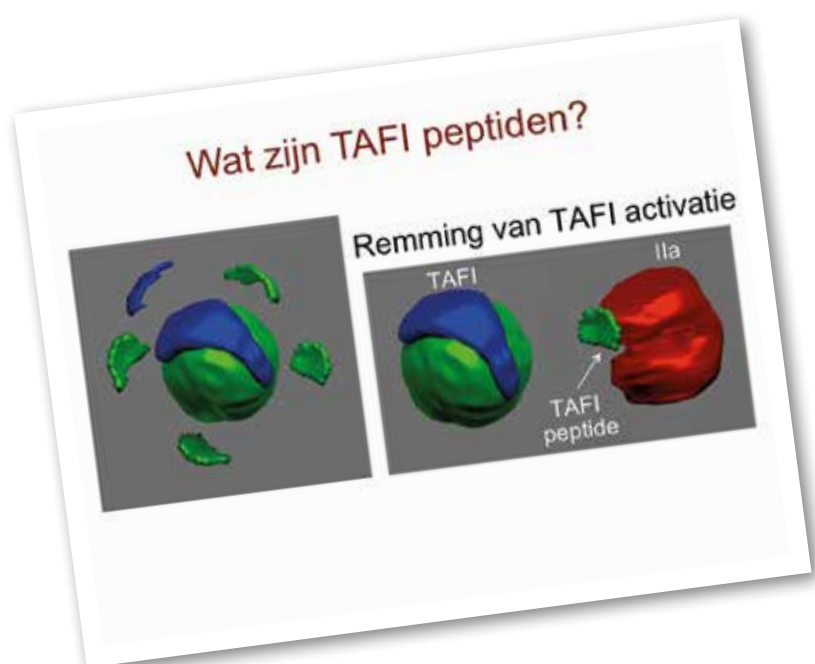
Een andere strategie om TAFIa te “remmen” is om in de eerste plaats te voorkomen dat het geactiveerd wordt. Om geactiveerd te worden moet TAFI eerst binden aan trombine. Vervolgens zal trombine een stukje van TAFI afknippen zodat het actief wordt. Als de binding van TAFI aan trombine voorkomen kan worden, zal TAFI niet geactiveerd worden en zal een bloedstolsel sneller oplossen. Onze strategie om deze binding te voorkomen is om de bindingsplaats van TAFI na te maken in de vorm van een klein stukje eiwit (peptide) om zo trombine te misleiden. Als dit peptide aan trombine bindt, is de bindingsplaats bezet en zal TAFI daar niet meer kunnen binden en dus niet meer geactiveerd kunnen worden.

Omdat de trombine bindingsplaats op TAFI onbekend is, hebben we kleine stukjes peptiden van het hele eiwit nagemaakt, 34 peptiden in totaal. Vervolgens hebben we getest of, en welke van deze peptiden aan trombine



kunnen binden en of deze peptiden inderdaad TAFI activatie konden voorkomen. Er werden twee peptiden gevonden die aan trombine bonden en TAFI activatie remden en twee andere peptiden die TAFI activatie remden via een ander, nog onbekend, mechanisme.

Omdat we precies weten welke peptiden verantwoordelijk zijn voor deze effecten, geeft dat nieuwe informatie over hoe TAFI aan trombine bindt. Bovendien kunnen de peptiden TAFI activatie voorkomen, waardoor een bloedstolsel sneller oplost. Vervolgonderzoek moet duidelijk maken of deze peptiden deel kunnen uitmaken van een strategie om de behandeling van trombose te verbeteren.



# Zware inspanning leidt tot activatie van de intrinsieke stolling

Jelle Posthuma, afdeling Biochemie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

Het is bekend dat sporten het risico op het krijgen van zowel een arteriële als veneuze trombose verlaagt<sup>1</sup>. Echter zijn er in toenemende mate gevallen bekend van patiënten die een trombose ontwikkelden tijdens inspanning<sup>2,3</sup>. Dit impliceert dat de fysieke adaptaties op inspanning het risico op trombose verlagen, maar dat sporten zelf een trigger is voor stollingsactivatie. Tot op heden is het exacte mechanisme hiervan nog onbekend, maar studies in het verleden lieten zien dat voornamelijk tijdens zware inspanning (>75% van maximum) het risico op het ontwikkelen van een trombose verhoogd is<sup>4,5</sup>.

In een recent onderzoek toonden wij aan dat inspanning de bloedstolling activeert door activatie van de intrinsieke stollingsweg. Bij 20 deelnemers is bloed afgenomen voor en direct na langdurige zware inspanning (4 uur op >75% van maximum). Het afgenomen bloed is gebruikt om stollingsonderzoek te doen. Na inspanning was er een verhoging in markers voor de stollingsactivatie, met een stijging in het trombine-antitrombine complex (+34%) en D-dimeer gehalte (+19%). Daarnaast werd de stolbaarheid van het bloed gemeten doormiddel van trombine generatie (TG), met en zonder blokkering van de extrinsieke stollingsweg door toevoeging van “activate site inhibit factor seven” (ASIS). Na inspanning was de TG significant verhoogd ten opzichte van voor de inspanning, duidend op stollingsactivatie tijdens inspanning.

Opvallend was dat er een gelijke TG werd geobserveerd met en zonder toevoeging van ASIS. Dit duidt erop dat de activatie van de stolling tijdens inspanning was geïnduceerd door activatie van de intrinsieke stollingsweg. Deze bevinding werd verder ondersteund door het meten van actieve stollingsfactoren VII (extrinsieke) en XI (intrinsieke), waarbij het gehalte actief factor XI significant steeg na inspanning en er geen veranderingen werden geobserveerd in actief factor VII.

Wij concluderen op basis van deze uitkomsten dat de stolling tijdens inspanning wordt geactiveerd door activatie van het contact systeem van de intrinsieke stollingsweg, wat bijdraagt aan de verhoogde kans op het krijgen van een inspanning-gerelateerde trombose<sup>6</sup>.



## Referenties:

1. Van Stralen KJ, Le Cessie S, Rosendaal FR et al. Regular sports activities decrease the risk of venous thrombosis. *JTH* 2007;5:2186-92.
2. Chan KL, Davies RA, Chambers RJ. Coronary thrombosis and subsequent lysis after a marathon. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1322-5.
3. Richard S, Lacour JHC, Frotscher B et al. Report of a recurrent cerebral venous thrombosis in a young athlete. *BMC Neurol* 2014;14:182.
4. Van Stralen KJ, Doggen CJ, Lumley T et al. The relationship between exercise and risk of venous thrombosis in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:517-22.
5. Posthuma JJ, van der Meijden PE, Ten Cate H et al. Short- and Long-term exercise induced alterations in haemostasis: a review of the literature. *Blood Rev* 2015;29:171-8.
6. Posthuma JJ, Loeffen R, van Oerle R et al. Long-term strenuous exercise induces a hypercoagulable state through contact activation. *Thromb Haemost* 2014;111:1197-9

## VESTA studie

**Paul den Exter, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden**

Verschillende onderzoeken naar thuisbehandeling van longembolie patiënten suggereren dat dit veilig en effectief is in een groep zorgvuldig geselecteerde patiënten met laag risico op complicaties. Er bestaat echter discussie over de manier waarop deze risicostratificatie dient te worden uitgevoerd. In de afgelopen jaren hebben onderzoekers verschillende manieren van risicostratificatie gepresenteerd.

Eerder presenteerde onze studiegroep de Hestia criteria: een eenvoudige en praktische klinische beslisregel die longembolie patiënten selecteert, bij wie thuisbehandeling veilig lijkt. Om te onderzoeken of het bepalen van NT-proBNP waarden in het bloed, hetgeen een uiting is van myocardiale stress, van meerwaarde is in de risicostratificatie toegevoegd aan de klinische Hestia criteria, voerden wij een gerandomiseerde studie uit. In totaal werden 530 patiënten met acute longembolie die voldeden aan de Hestia criteria gerandomiseerd tussen het verrichten van een NT-proBNP bepaling of direct ontslag. Patiënten die werden toegewezen

aan een NT-proBNP bepaling werden in het ziekenhuis opgenomen wanneer de NT-proBNP waarde meer dan 500 ng/L bedroeg. Het risico op "adverse outcome" na een maand, hieronder rekenden wij IC opnames en longembolie- en bloeding gerelateerde mortaliteit, was vergelijkbaar in beide groepen (0%; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0-1,3%). Geen van de patiënten met adverse outcome had verhoogde NT-proBNP waarden bij aanvang van de studie. Ook bestond er geen significant verschil in het risico op majeure bloedingen, recidief veneuze tromboembolie of mortaliteit na drie maanden tussen beide groepen.

Wij concluderen daarom dat risicostratificatie voor thuisbehandeling van longembolie patiënten op basis van de Hestia criteria alleen, even veilig is als op basis van de Hestia criteria met hieraan toegevoegd een NT-proBNP bepaling.



*Wij wensen u  
Fijne Feestdagen  
en een Fantastisch  
2016!*

### Colofon

Redactie: drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum | N.F.M. Groenewegen, directeur FNT  
Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus Medisch Centrum  
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten • Postbus 100, 2250 AC VOORSCHOTEN  
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor Tromnibus 1-2016 is vrijdag 25 maart 2016 • ISSN: 1380-2232

