

tijdschrift voor

# Trombose en antistolling

nieuwe  
naam!



44<sup>E</sup> JAARGANG • NUMMER 3 • 2016



**'Tromnibus' wordt  
'Tijdschrift voor Trombose en Antistolling'**  
Begin 1973 verscheen de eerste editie van Tromnibus. Toen was het onderschrift 'Informatieblad voor medewerkers van Nederlandse trombosediensten'. Nu, ruim 43 jaar later, is er zoveel veranderd dat de redactie heeft besloten om de naam te veranderen in 'Tijdschrift voor Trombose en Antistolling'.

In dit nummer treft u enkele interessante artikelen aan plus een aantal samenvattingen van presentaties die zijn gehouden tijdens de Applicatiecursus.

Het eerste artikel is van ons oud-redactielid Ton van den Besselaar onder de titel 'Controle van behandeling met vitamine K-antagonisten: overschatting van de mediane tijd in de therapeutische range bepaald met lineaire interpolatie'.

Nick van Es onderzoekt in zijn artikel 'Een klinische beslissereguleer en D-dimeertest in de diagnostiek van armvenetrombose' verbeteringen in deze beslissereguleer – de Constans score – en evalueert een leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde.

Vervolgens hebben wij twee artikelen van Stefano Barco ontvangen naar aanleiding van zijn proefschrift 'Thrombosis and anticoagulant treatment in special populations'. Het eerste artikel is een samenvatting van zijn proefschrift. In het tweede artikel gaat hij in op een studie naar 'Home parenteral nutrition-associated thromboembolic and bleeding events'. Beide artikelen van Barco zijn bij uitzondering in het Engels opgenomen.

Tot slot treft u een serie korte samenvattingen aan van lezingen die zijn gehouden tijdens de Applicatiecursus.

De redactie staat open voor uw reacties en suggesties via [fnt@fnt.nl](mailto:fnt@fnt.nl). Wij wensen u veel leesplezier en nu alvast heel goede feestdagen.

# inhoud



- 01 Voorwoord
- 02 Controle van behandeling met vitamine K-antagonisten: overschatting van de mediane tijd in de therapeutische range bepaald met lineaire interpolatie.
- 07 Een klinische beslisregel en d-dimeertest in de diagnostiek van armvenetrombose
- 15 Thrombosis and anticoagulant treatment in special populations
- 18 Home parenteral nutrition-associated thromboembolic and bleeding events: results of a cohort study of 236 individuals
- 26 **Samenvattingen presentaties Applicatiecursus 2016**
  - 26 Overbrugging antistollingstherapie in de dagelijkse praktijk.
  - 28 Voorspellers van nabloedingen bij tandheelkundige ingrepen in patiënten op vitamine K-antagonisten
  - 28 Trombolysen bij CVA
  - 29 Risicofactoren voor recidief VTE
  - 30 De invloed van additionele risicofactoren op trombose tijdens pilgebruik
  - 31 Antistolling bij zwangeren met en zonder mechanische hartklep

## Controle van behandeling met vitamine K-antagonisten: overschatting van de mediane tijd in de therapeutische range bepaald met lineaire interpolatie

Oorspronkelijk artikel:

Van den Besselaar AMHP, Biedermann JS, van der Meer FJM, Adriaansen HJ, Leebeek FWG, Kruijff MJHA.

Control of anticoagulation with vitamin K antagonists: overestimation of median time in therapeutic range when assessed by linear interpolation. *Thromb Haemost* 2016;116:679-686.

Ton van den Besselaar<sup>1</sup>, Joseph Biedermann<sup>2-3</sup>, Felix van der Meer<sup>1</sup>, Henk Adriaansen<sup>4</sup>, Frank Leebeek<sup>2</sup>, Marieke Kruijff<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

<sup>4</sup>. Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn en Zutphen

### Samenvatting

Patiënten onder behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) worden gecontroleerd door regelmatige bepaling van de International Normalized Ratio (INR). Er zijn twee populaire methoden voor therapeutische kwaliteitscontrole van de

**antistolling bij patiëntengroepen: 1) Tijd in de Therapeutische Range (TTR) bepaald met lineaire interpolatie van opvolgende INR metingen; 2) Bestandsstatistiek van de laatste INR meting van alle patiënten (percentage INR binnen de therapeutische range). Het doel van deze studie was om de twee genoemde methoden met elkaar te vergelijken waarbij gebruik werd gemaakt van de gegevens van 53 Nederlandse trombose-diensten. Verschillende groepen uit ongeveer 400.000 patiënten in vier opvolgende jaren werden geëvalueerd: patiënten in de inductiefase, korte-termijn, lange-termijn, lage intensiteit, hoge intensiteit, acenocoumarol, fenprocoumon, zelfmanagement. Iedere trombose-dienst leverde TTR en bestandsstatistiek resultaten voor de genoemde patiëntengroepen. Er was een goede correlatie tussen TTR en bestandsstatistiek (correlatiecoëfficiënt 0,694 - 0,950 in de lage intensiteitsgroepen). TTR en bestandsstatistiek resultaten werden vergeleken met de Wilcoxon signed-rank test. Bij lange-termijn behandeling met acenocoumarol (lage intensiteit) was de mediane TTR significant hoger dan de mediane bestandsstatistiek (80,0% respectievelijk 78,7%;  $P < 0,001$ ). Bij lange-termijn behandeling met fenprocoumon (lage intensiteit) was er geen significant verschil tussen de mediane TTR (83,0%) en de mediane bestandsstatistiek (82,6%). Er werd een model ontwikkeld waarmee kon worden verklaard dat de TTR bepaald met lineaire interpolatie een overschatting geeft van de juiste TTR.**

## Inleiding

Effectiviteit en veiligheid van behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) is afhankelijk van de intensiteit en kwaliteit van de controle van de antistolling. Gedurende behandeling met VKA wordt de INR gecontroleerd en worden de VKA doseringen eventueel aangepast om de INR uitslagen binnen de therapeutische range te houden. Er zijn twee verschillende methoden toegepast om therapeutische kwaliteitscontrole bij patiënten te beoordelen: 1) een longitudinale methode gebaseerd op lineaire interpolatie van opvolgende INR metingen om het percentage van de tijd te schatten dat een patiënt binnen de range verblijft (tijd in de therapeutische range: TTR); 2) bestandsstatistiek waarbij het percentage INR uitslagen wordt berekend dat op een bepaald moment binnen de therapeutische range ligt. De bestandsstatistiek is als het ware een dwarsdoorsnede van alle patiëntbestanden. De bestandsstatistiek is alleen bruikbaar om de gemiddelde therapeutische controle van een groep patiënten te beoordelen, maar is niet geschikt voor een individuele patiënt. De longitudinale TTR methode is bruikbaar zowel in een individuele patiënt als in een groep patiënten.

De meeste Nederlandse trombose-diensten hebben therapeutische kwaliteitscontrole gerapporteerd zowel met de TTR als met de bestandsstatistiek. Er is niet vastgesteld welke van deze twee

methoden een betere schatting van de kwaliteitscontrole geeft. De TTR methode, die oorspronkelijk door Rosendaal et al is voorgesteld, neemt aan dat de INR tussen twee opeenvolgende metingen lineair verandert.<sup>1</sup> De tussen de eerste en de tweede meting liggende INR's worden berekend door middel van lineaire interpolatie (LI). Het doel van ons onderzoek was om beide methoden met elkaar te vergelijken waarbij we gebruik hebben gemaakt van de gegevens die door de Federatie van Nederlandse Trombose-diensten zijn gepubliceerd in de Samenvatting Medische Jaarverslagen voor de jaren 2010, 2011, 2012 en 2013.

## Methoden

Voor de bestandsstatistiek berekende iedere trombose-dienst voor verschillende categorieën het percentage patiënten voor wie de laatst gemeten INR binnen de therapeutische range lag, op twee vaste data (31 maart en 31 oktober) in elk jaar. Dit percentage wordt verder aangeduid met de afkorting CSP ('cross-sectional proportion'). Het gemiddelde van de twee CSP's per jaar werd gebruikt voor onze statistische analyse. Daarnaast berekende iedere trombose-dienst het percentage van de tijd die iedere patiënt per jaar in de therapeutische range doorbracht. Bij deze methode wordt de tijd tussen twee INR metingen bij iedere patiënt in dagen verdeeld en de INR in stapjes van 0,1 INR. Bij deze benadering wordt aangenomen dat de INR lineair verandert tussen twee opvolgende INR metingen. De persoon-tijd bij iedere INR wordt berekend. TTR(LI) wordt uitgedrukt als het percentage van de totale persoon-tijd dat binnen de therapeutische range valt.

CSP en TTR(LI) werden berekend voor verschillende categorieën patiënten, namelijk: 1) Inductiefase of instelfase (eerste zes weken van de behandeling met VKA); 2) korte-termijn (langer dan zes weken tot zes maanden); en 3) lange-termijn (langer dan zes maanden). Daarnaast werden CSP en TTR(LI) afzonderlijk berekend voor patiënten die acenocoumarol of fenprocoumon gebruikten, en voor patiënten met lage intensiteit (therapeutische range INR 2,0 - 3,5) of met hoge intensiteit (therapeutische range INR 2,5 - 4,0). Tenslotte werden CSP en TTR(LI) berekend voor lange-termijn patiënten die zelfmanagement uitvoerden.

## Statistische methoden

De correlatie tussen CSP en TTR(LI) werd bepaald met Spearman's coëfficiënt. De Wilcoxon signed rank test werd gebruikt om het verschil tussen CSP en TTR(LI) te toetsen. P-waarden kleiner dan 0,05 werden als statistisch significant beschouwd. Alle analyses werden uitgevoerd met SPSS 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) voor Windows.

## Resultaten

De meeste Nederlandse trombose-diensten verschaffen resultaten voor CSP en TTR(LI) die waren berekend met hun eigen computer

algoritmen. De mediane CSP en TTR(LI) voor verschillende duren van behandeling bij reguliere patiënten zijn weergegeven in tabel 1. De totale aantallen reguliere patiënten in **tabel 1** waren 339.484 (in 2010), 372.310 (in 2011), 378.717 (in 2012) en 404.058 (in 2013). In bijna alle gevallen was de mediane TTR(LI) significant hoger dan de mediane CSP. Met name bij de lage intensiteitsgroep was de correlatie tussen CSP en TTR(LI) zeer goed (correlatiecoëfficiënten 0,694 -0,950). Er was een trend van toenemende correlatiecoëfficiënt naarmate de duur van de behandeling langer was. De resultaten in tabel 1 werden verkregen zonder onderscheid te maken voor wat betreft het gebruikte type VKA. In **tabel 2** zijn de mediane CSP en TTR(LI) weergegeven voor lange-termijn patiënten die met acenocoumarol of met fenprocoumon werden behandeld. Bij de acenocoumarol patiënten waren de mediane TTR(LI) significant hoger dan de mediane CSP. Bij de fenprocoumon patiënten waren de verschillen tussen de mediane CSP en TTR(LI) duidelijk kleiner dan bij de acenocoumarol patiënten en waren de verschillen in de meeste gevallen niet significant. Sommige trombosediensden hadden slechts weinig patiënten die met fenprocoumon werden behandeld. Om uit te sluiten dat de resultaten werden beïnvloed door trombosediensden met weinig patiënten, werd nog een afzonderlijke analyse uitgevoerd waarbij alleen trombosediensden met meer dan 1000 lange-termijn patiënten werden geïnccludeerd. Ook in deze afzonderlijke

analyse waren TTR(LI) en CSP niet significant verschillend bij fenprocoumon patiënten. In **tabel 3** zijn de mediane CSP en TTR(LI) weergegeven voor lange-termijn patiënten die zelfmanagement uitvoerden. Bij deze patiënten is de mediane TTR(LI) significant hoger dan de mediane CSP.

### Discussie

In het algemeen is er een goede correlatie tussen de bestandsstatistiek (CSP) en de TTR(LI) bepaald in een groot aantal Nederlandse trombosediensden. Toch is TTR(LI) gering hoger dan CSP in de meeste vergelijkingen. Het grootste verschil tussen de twee methoden wordt waargenomen bij patiënten in de instelfase (tabel 1) en het kleinste verschil bij lange-termijn patiënten die met fenprocoumon worden behandeld (tabel 2).

Onze werkhypothese is dat de waarschijnlijkheid om de INR van een individuele patiënt op enig ogenblik in de therapeutische range aan te treffen gelijk is aan de werkelijke TTR van deze patiënt. Hieruit volgt dat de kans om de INR van alle patiënten op een willekeurig ogenblik in de therapeutische range aan te treffen ook gelijk is aan de gesommeerde TTR van alle patiënten. Men zou daarom mogen verwachten dat CSP gelijk is aan de TTR. Waarom is de mediane TTR(LI) dan toch een beetje hoger dan de mediane CSP? Wij moeten ons hierbij realiseren dat TTR(LI) een benadering van de werkelijke TTR is, omdat een zuiver

### Tabel 1. Therapeutische controle bij patiënten volgens behandelduur.

De mediane CSP en TTR(LI) van deelnemende trombosediensden zijn gegeven. *N* is het aantal trombosediensden per jaar, c.q. de som van trombosediensden in alle vier opvolgende jaren. CSP = cross-sectional proportion (bestandsstatistiek). TTR(LI) = tijd in therapeutische range bepaald met lineaire interpolatie.

Behandelduur	Jaar	N	Therapeutische Range: INR 2,0 - 3,5				Therapeutische Range: INR 2,5 - 4,0			
			CSP (%)	TTR <sub>LI</sub> (%)	Wilcoxon test	Correlatie coëfficiënt	CSP (%)	TTR <sub>LI</sub> (%)	Wilcoxon test	Correlatie coëfficiënt
Inductiefase	2010	48	62,5	67,5	<i>P</i> = 0,000	0,766	55,6	58,8	<i>P</i> = 0,001	0,552
	2011	52	65,4	68,5	<i>P</i> = 0,000	0,769	57,8	58,1	<i>P</i> = 0,109	0,350
	2012	53	65,0	70,0	<i>P</i> = 0,000	0,778	57,1	59,3	<i>P</i> = 0,102	0,282
	2013	52	65,0	68,3	<i>P</i> = 0,000	0,694	55,8	58,0	<i>P</i> = 0,201	0,362
	Alle	205	64,7	68,3	<i>P</i> = 0,000	0,765	56,7	58,9	<i>P</i> = 0,000	0,380
Korte-termijn	2010	48	74,4	77,0	<i>P</i> = 0,001	0,793	65,4	69,2	<i>P</i> = 0,001	0,660
	2011	52	76,4	78,6	<i>P</i> = 0,001	0,826	66,3	69,8	<i>P</i> = 0,001	0,605
	2012	53	77,8	78,9	<i>P</i> = 0,002	0,851	71,0	70,9	<i>P</i> = 0,405	0,536
	2013	52	77,2	78,1	<i>P</i> = 0,008	0,847	65,0	68,5	<i>P</i> = 0,013	0,555
	Alle	205	76,2	78,0	<i>P</i> = 0,000	0,833	66,6	69,8	<i>P</i> = 0,000	0,597
Lange-termijn	2010	48	77,9	78,9	<i>P</i> = 0,000	0,908	72,7	74,0	<i>P</i> = 0,000	0,771
	2011	52	79,8	80,8	<i>P</i> = 0,000	0,856	73,2	75,3	<i>P</i> = 0,000	0,894
	2012	53	80,3	81,5	<i>P</i> = 0,000	0,900	74,2	75,0	<i>P</i> = 0,000	0,890
	2013	52	80,4	81,0	<i>P</i> = 0,019	0,950	73,3	75,0	<i>P</i> = 0,000	0,849
	Alle	205	79,9	80,9	<i>P</i> = 0,000	0,910	73,4	75,0	<i>P</i> = 0,000	0,862



**Tabel 2. Therapeutische controle bij lange-termijn patiënten volgens het type vitamine K-antagonist.**

De mediane CSP en TTR(LI) van deelnemende trombosediensten zijn gegeven. *N* is het aantal trombosediensten per jaar, c.q. de som van trombosediensten in alle vier opvolgende jaren. Corr. Coeff. = Correlatiecoëfficiënt. CSP = cross-sectional proportion (bestandsstatistiek). TTR(LI) = tijd in therapeutische range bepaald met lineaire interpolatie.

Vitamine K-antagonist	Jaar	Therapeutische Range: INR 2,0 - 3,5					Therapeutische Range: INR 2,5 - 4,0				
		N	CSP (%)	TTR <sub>LI</sub> (%)	Wilcoxon test	Corr. Coeff.	N	CSP (%)	TTR <sub>LI</sub> (%)	Wilcoxon test	Corr. Coeff.
Acenocoumarol	2010	48	76,6	78,0	<i>P</i> = 0,000	0,795	48	71,2	73,7	<i>P</i> = 0,000	0,626
	2011	52	79,1	80,2	<i>P</i> = 0,000	0,807	52	71,7	74,4	<i>P</i> = 0,000	0,667
	2012	53	78,8	80,9	<i>P</i> = 0,000	0,915	53	72,7	74,4	<i>P</i> = 0,000	0,814
	2013	52	79,9	80,2	<i>P</i> = 0,008	0,948	52	72,0	74,0	<i>P</i> = 0,001	0,870
	Alle	205	78,7	80,0	<i>P</i> = 0,000	0,876	205	71,8	74,3	<i>P</i> = 0,000	0,741
	Alle*	177	78,3	79,5	<i>P</i> = 0,000	0,893	39	73,0	75,0	<i>P</i> = 0,000	0,913
Fenprocoumon	2010	48	81,6	82,0	<i>P</i> = 0,948	0,695	48	77,6	78,0	<i>P</i> = 0,383	0,598
	2011	52	82,3	82,5	<i>P</i> = 0,425	0,758	52	78,9	79,0	<i>P</i> = 0,750	0,550
	2012	53	83,9	83,7	<i>P</i> = 0,296	0,792	53	79,1	80,2	<i>P</i> = 0,035	0,653
	2013	52	83,2	83,1	<i>P</i> = 0,545	0,860	52	77,8	78,2	<i>P</i> = 0,332	0,714
	Alle	205	82,6	83,0	<i>P</i> = 0,757	0,817	205	78,4	79,0	<i>P</i> = 0,249	0,626
	Alle*	42	83,8	83,8	<i>P</i> = 0,756	0,924	-	-	-	-	-

\*Alleen trombosediensten met meer dan 1000 patiënten

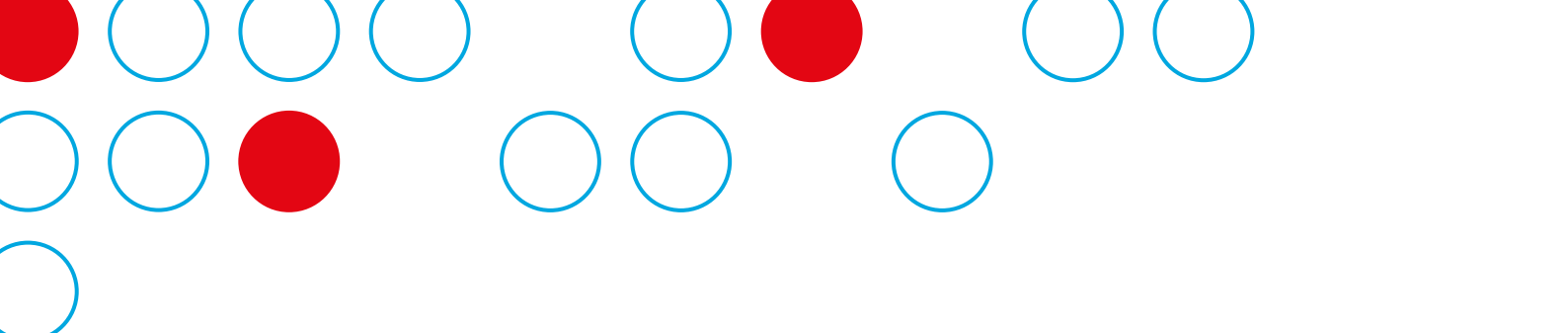
**Tabel 3. Therapeutische controle bij patiënten die zelfmanagement uitvoeren.**

De mediane CSP en TTR(LI) van deelnemende trombosediensten zijn gegeven. *N* is het aantal trombosediensten per jaar, c.q. de som van trombosediensten in alle vier opvolgende jaren. *M* is het aantal patiënten per jaar. CSP = cross-sectional proportion (bestandsstatistiek). TTR(LI) = tijd in therapeutische range bepaald met lineaire interpolatie. Corr. Coeff. = Correlatiecoëfficiënt.

Jaar	N	M	Therapeutische Range: INR 2,0 - 3,5				Therapeutische Range: INR 2,5 - 4,0			
			CSP (%)	TTR <sub>LI</sub> (%)	Wilcoxon test	Corr. Coeff.	CSP (%)	TTR <sub>LI</sub> (%)	Wilcoxon test	Corr. Coeff.
2010	32	13.136	80,3	82,8	<i>P</i> = 0,000	0,855	77,2	79,4	<i>P</i> = 0,002	0,519
2011	40	17.303	81,6	83,3	<i>P</i> = 0,000	0,566	76,9	79,6	<i>P</i> = 0,000	0,531
2012	45	23.306	82,7	84,7	<i>P</i> = 0,000	0,819	77,9	80,3	<i>P</i> = 0,000	0,702
2013	46	26.506	82,2	84,1	<i>P</i> = 0,000	0,837	77,6	79,4	<i>P</i> = 0,002	0,669
Alle	163		81,9	83,8	<i>P</i> = 0,000	0,757	77,6	79,9	<i>P</i> = 0,000	0,617

lineaire verandering van de INR tussen twee opeenvolgende meetpunten slechts een model is van de werkelijk afgelegde weg. De werkelijk afgelegde weg is waarschijnlijk niet recht. Wanneer twee opeenvolgende meetpunten binnen de therapeutische range liggen, is er een kans dat de werkelijk afgelegde weg tussentijds toch even buiten de therapeutische range is geweest. De werkelijke TTR is dan iets lager dan TTR(LI). Anderzijds kan men stellen dat indien twee opeenvolgende meetpunten buiten de therapeutische range liggen, er toch een kans is dat de INR tussentijds even binnen de therapeutische range is geweest. Op basis van waarnemingen in een

Rotterdamse cohort studie hebben wij een model opgesteld voor de TTR van patiënten in een Nederlandse trombosedienst.<sup>2</sup> Met dit model hebben wij aannemelijk kunnen maken dat de mediane TTR(LI) van een groot aantal patiënten een beetje hoger is dan de werkelijke TTR. Het verschil tussen TTR(LI) en de werkelijke TTR zal afhangen van de grootte van de schommelingen in de INR. Indien de binnen-individuele variatie groter wordt, zal de verandering van de INR tussen twee meetpunten vaker en verder afwijken van een rechte lijn. INR variatie zal groter zijn in de inductiefase dan bij patiënten die langer dan zes maanden worden behandeld. Dientengevolge zal het verschil tussen



TTR(LI) en de werkelijke TTR groter zijn in de inductiefase dan bij lange-termijn patiënten. INR variatie is ook groter bij patiënten die het kortwerkende acenocoumarol gebruiken dan bij patiënten die het langwerkende fenprocoumon innemen. Bij lange-termijn patiënten die fenprocoumon gebruiken is de TTR(LI) waarschijnlijk een goede benadering van de werkelijke TTR.

Een belangrijk deel van de patiënten voert zelfmanagement uit. Door vergelijking van tabel 3 met tabel 1 mogen wij afleiden dat de therapeutische kwaliteit van patiënten met zelfmanagement tenminste zo goed of zelfs beter is dan die van reguliere lange-termijn patiënten.

Bestandsstatistiek als methode voor het beoordelen van de therapeutische kwaliteit is al meer dan 25 jaar geleden aanbevolen door de SSC/ISTH.<sup>3</sup> Sommige auteurs hebben beweerd dat bestandsstatistiek bepaald voor een kleine groep patiënten niet realistisch is.<sup>4</sup> Toch denken wij dat bestandsstatistiek, mits deze betrekking heeft op een grote groep patiënten, een betrouwbare afspiegeling is van de kwaliteit van een trombosedienst. De variabiliteit van de bestandsstatistiek zou kunnen worden onderzocht door een grote groep patiënten van één trombosedienst in meerdere willekeurig samengestelde subgroepen te verdelen en op alle groepen bestandsstatistiek uit te voeren.

De mediaan TTR(LI) voor lange-termijn patiënten in Nederland is hoog in vergelijking met die in andere landen.<sup>5-8</sup> Dit zou gedeeltelijk verklaard kunnen worden door het gebruik van het langwerkende fenprocoumon, en gedeeltelijk door de bredere therapeutische range (INR 2,0 – 3,5 c.q. 2,5 – 4,0) in vergelijking met internationale aanbevelingen (INR 2,0 – 3,0).

### Dankwoord

De auteurs danken mw. A. de Bruijn-Wentink (Federatie van Nederlandse Trombosediensten) voor het verzamelen van de gegevens. ●

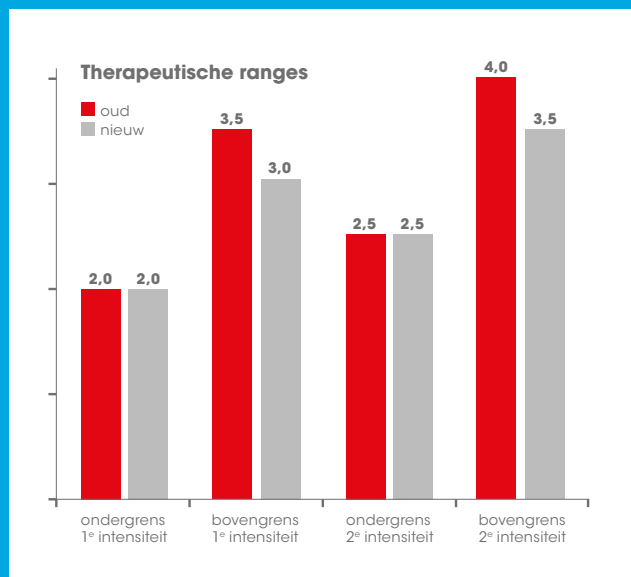
### Referenties

1. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-239.
2. Biedermann JS, van Rein N, van den Besselaar AM et al. Impact of point-of-care international normalized ratio monitoring on quality of treatment with vitamin K antagonists in non-self-monitoring patients: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2016;14:695-703.
3. Van den Besselaar AM. Recommended method for reporting therapeutic control of oral anticoagulant therapy. Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1990;63:316-317.
4. Azar AJ, Deckers JW, Rosendaal FR et al. Assessment of therapeutic quality control in a long-term anticoagulant trial in post-myocardial infarction patients. *Thromb Haemost* 1994;72:347-351.
5. Singer DE, Hellkamp AS, Yuan Z et al. Alternative calculations of individual patient time in therapeutic range while taking warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001349.
6. Ansell J, Hollowell J, Pengo V et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:83-91.
7. Wan Y, Henegan C, Perera R et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation. A systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
8. Fitzmaurice DA, Accetta G, Haas S et al. Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists. *Br J Haematol* 2016;174:610-623.

## Therapeutische grenzen

In enkele artikelen worden de therapeutische grenzen beschreven. Omdat de betreffende onderzoeken gaan over de afgelopen jaren worden daarin veelal nog de in die tijd gehanteerde therapeutische grenzen genoemd. De leden van de FNT hebben eind 2015 besloten om zich, met ingang van 1 januari 2016, te conformeren aan de internationaal gehanteerde therapeutische INR-waarden. Deze waarden zijn 2,0-3,0 voor de 1<sup>e</sup> intensiteitsgroep en 2,5-3,5 voor de 2<sup>e</sup> intensiteitsgroep. Tot voorheen hanteerde de FNT afwijkende therapeutische waarden (2,0-3,5 voor de 1<sup>e</sup> en 2,5-4,0 voor de 2<sup>e</sup> intensiteitsgroep) en ook nog streefgrenzen.

Bijkomend voordeel van het conformeren aan de internationale therapeutische grenzen is dat het eenvoudiger wordt de Nederlandse doseerqualiteit te vergelijken met buitenlandse prestaties en deelname aan internationaal wetenschappelijk onderzoek eenvoudiger wordt.



## Een klinische beslisregel en D-dimeertest in de diagnostiek van armvenetrombose

N. van Es<sup>1</sup>, S.M. Bleker<sup>1</sup>, M. Di Nisio<sup>2</sup>, A. Kleinjan<sup>1</sup>, J. Beyer-Westendorf<sup>3</sup>, G. Camporese<sup>4</sup>, A. Aggarwal<sup>5</sup>, P. Verhamme<sup>6</sup>, M. Righini<sup>7</sup>, H.R. Büller<sup>1</sup>, P.M.M. Bossuyt<sup>8</sup>

- <sup>1</sup>. Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland
- <sup>2</sup>. Afdeling 'Medical, Oral and Biotechnological Sciences', G. D'Annunzio Universiteit, Chieti, Italië
- <sup>3</sup>. Center for Vascular Diseases, Thrombosis Research Unit, Universiteitskliniek Dresden, Dresden, Duitsland
- <sup>4</sup>. Unit of Angiology, Universiteitsziekenhuis Padua, Padua, Italië
- <sup>5</sup>. Veterans Affairs Medical Center, George Washington Universiteit, Washington D.C., Verenigde Staten
- <sup>6</sup>. Afdeling Vasculaire Geneeskunde en Hemostase, Universiteitsziekenhuis Leuven, Leuven, België
- <sup>7</sup>. Division of Angiology and Hemostasis, Universiteitsziekenhuis Geneve, Zwitserland
- <sup>8</sup>. Afdeling Klinische Epidemiologie, Biostatiek en Bioinformatica, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland

Dit is een aangepaste versie van het artikel dat eerder is verschenen in *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (van Es et al, J Thromb Haemost, 2016 Oct 12 [Epub ahead of print])

Corresponderende auteur: Nick van Es, Afdeling Vasculaire Geneeskunde, kamer F4-136, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland

## Samenvatting

**Achtergrond:** Een klinische beslisregel in combinatie met D-dimeertest kan de diagnose armvenetrombose uitsluiten zonder beeldvorming in ongeveer 20% van de patiënten met een klinische verdenking op deze ziekte.

**Doelstelling:** Het onderzoeken van verbeteringen in deze beslisregel – de Constans score – en het evalueren van een leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde.

**Methoden:** Voor deze post-hoc analyse gebruikten we data van 406 patiënten met een klinische verdenking op een armvenetrombose die eerder werden geïncludeerd in een internationaal, prospectief cohortonderzoek. De discriminatieve waarde, calibratie en diagnostische accuratesse van de Constans score werden geëvalueerd. De Constans score werd uitgebreid met variabelen die een toegevoegde voorspellende waarde hadden bovenop de Constans score variabelen. De klinische efficiëntie van de Constans beslisregel werd geëvalueerd in combinatie met de conventionele, vaste D-dimeer afkapwaarde en een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde.

**Resultaten:** De originele Constans score had een goede discriminatieve waarde (c-statistiek 0,81, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,76-0,85). Een uitgebreide Constans score met vijf extra variabelen verbeterde de discriminatieve waarde en calibratie, maar dit vertaalde zich niet naar een groter aantal patiënten bij wie armvenetrombose zonder beeldvorming kon worden uitgesloten. Vergeleken met een vaste afkapwaarde verhoogde de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde de proportie patiënten bij wie armvenetrombose werd uitgesloten van 21% naar 25% (winst in efficiëntie 3,7%, 95% BI 2,3-6,0%), zonder een afname in veiligheid.

**Conclusie:** De Constans score heeft een goede discriminatieve waarde voor de diagnose armvenetrombose. Een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde van de D-dimeerbepaling kan waarschijnlijk veilig de efficiëntie van het diagnostische algoritme verhogen, maar dit dient prospectief onderzocht te worden.

## Introductie

In tegenstelling tot diepe veneuze trombose van het been, is de incidentie van armvenetrombose laag. Slechts 4-10% van alle diepe veneuze tromboses (DVT) betreft de diepe venen van de arm of nek.<sup>1</sup> De diagnostiek van armvenetrombose is lastig, aangezien de symptomen en tekenen vaak niet specifiek zijn voor deze aandoening. Daardoor wordt de diagnose bevestigd in slechts 13-30% van de patiënten bij wie een armvenetrombose wordt vermoed.<sup>2-4</sup> Het vermijden van beeldvorming als eerste diagnostisch onderzoek is wenselijk om tijd en kosten te besparen.

Een veelgebruikt diagnostisch algoritme voor DVT van het been en longembolie bestaat uit het toepassen van een klinische beslisregel gevolgd door het bepalen van D-dimeren. Met dit algoritme kan beeldvormend onderzoek achterwege worden gelaten in ongeveer 20-30% van de patiënten die een lage klinische waarschijnlijkheid hebben en een normale D-dimeerbepaling.<sup>5,6</sup> Er bestaat ook een klinische beslisregel voor armvenetrombose, de Constans score, die in 2008 door Constans en collega's werd geïntroduceerd.<sup>4</sup> Deze simpele beslisregel bestaat uit vier klinische variabelen, te weten de aanwezigheid van een centraal veneuze katheter of pacemaker, gelokaliseerde pijn, unilateraal oedeem en de inschatting van de arts of een andere diagnose dan armvenetrombose ten miste zo waarschijnlijk is. In een eerder internationaal, prospectief onderzoek hebben we aangetoond dat de dichotome Constans beslisregel in combinatie met een D-dimeerbepaling beeldvormend onderzoek overbodig kan maken in 20% van de patiënten.<sup>3</sup>

Verbeteringen in de Constans score of D-dimeerbepaling zouden de proportie patiënten bij wie geen beeldvormend onderzoek gedaan hoeft te worden mogelijk kunnen vergroten. De discriminatieve waarde van de Constans score kan bijvoorbeeld vergroot worden door extra variabelen aan de score toe te voegen. Ter vergelijking, de Wells scores voor diepe veneuze trombose van het been en longembolie bestaan uit respectievelijk zeven en tien variabelen.<sup>7,8</sup> Verder kan de specificiteit van de D-dimeerbepaling worden verhoogd door niet een vaste afkapwaarde van (doorgaans) 500 µg/l te hanteren, maar een afkapwaarde die afhankelijk is van de leeftijd. Deze leeftijdsafhankelijke afkapwaarde, die reeds veilig werd bevonden in patiënten met een verdenking op een longembolie,<sup>9</sup> is gedefinieerd als de leeftijd van de patiënt vermenigvuldigd met 10 µg/l in patiënten van 51 jaar of ouder. Zo blijft de afkapwaarde voor een patiënt van 40 jaar 500 µg/l, terwijl de afkapwaarde voor een patiënten van 70 jaar wordt verhoogd naar 700 µg/L. Deze afkapwaarde is nog niet geëvalueerd in patiënten met een verdenking op een armvenetrombose.

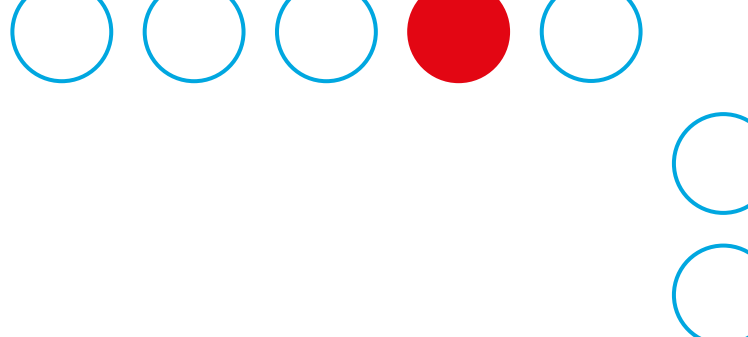
Het doel van dit onderzoek was het evalueren van de Constans score, het exploreren van een verbeterde Constans score en het vergelijken van de vaste D-dimeer afkapwaarde met een leeftijdsafhankelijke afkapwaarde in patiënten met een klinische verdenking op een armvenetrombose. Hierbij maakten we gebruik van gegevens van een internationaal onderzoek naar de diagnostiek van armvenetrombose. De beschreven resultaten zijn reeds eerder in uitgebreide vorm verschenen.<sup>10</sup>

## Methoden

### Patiënten

We gebruikten data die werden verzameld in een prospectief onderzoek waarin een diagnostisch algoritme voor armvenetrombose werd onderzocht. Kort samengevat betrof dit een





onderzoek waarin 406 patiënten met een klinische verdenking op een armvenetrombose werden geïncludeerd in zestien ziekenhuizen in zes landen tussen januari 2010 en januari 2012. De exclusiecriteria waren gebruik van antistolling in therapeutische dosering langer dan 24 uur voor inclusie, een eerdere armvenetrombose in dezelfde arm, een levensverwachting van minder dan drie maanden, hemodynamische instabiliteit, leeftijd onder 18 jaar of eerdere deelname aan hetzelfde onderzoek. De ethische commissies van alle ziekenhuizen gaven goedkeuring voor dit onderzoek. Alle patiënten tekenden een toestemmingsverklaring.

### **Diagnostisch algoritme**

Alle geïncludeerde patiënten werden aan een diagnostisch algoritme onderworpen dat bestond uit het berekenen van de Constans score, een kwantitatieve D-dimeerbepaling en echografie. De Constans score schat de kans op een armvenetrombose op basis van de volgende variabelen: aanwezigheid van een centraal veneuze katheter of pacemaker (+1 punt), gelokaliseerde pijn (+1 punt), unilateraal oedeem (+1 punt) en de inschatting dat een andere diagnose minstens zo waarschijnlijk is (-1 punt). Patiënten met een score van 1 punt of lager worden geclassificeerd als 'armvenetrombose onwaarschijnlijk' en patiënten met een score van 2 of hoger als 'armvenetrombose waarschijnlijk'.

In patiënten bij wie een armvenetrombose onwaarschijnlijk was op basis van de Constans score werden D-dimeren bepaald. Armvenetrombose werd uitgesloten geacht in deze groep als de uitslag van de D-dimeerbepaling lager was dan de vaste afkapwaarde zoals gehanteerd in ieder ziekenhuis. Beelvormend onderzoek werd in deze groep niet gedaan en er werd geen antistolling gestart. In patiënten met een Constans score van 2 punten of hoger ('armvenetrombose waarschijnlijk') en in patiënten met een positieve D-dimeeruitslag werd echografie van de arm uitgevoerd.

Alle patiënten bij wie de initiële diagnostiek een armvenetrombose had uitgesloten werden gedurende drie maanden vervolgd voor het optreden van symptomatische armvenetrombose of longembolie. Uitkomsten werden beoordeeld door een onafhankelijke adjudicatiecommissie.

### **Constans score**

In het huidige onderzoek evalueerden we de Constans score en de leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde afzonderlijk. De discriminatieve waarde van de Constans score werd geëvalueerd door middel van de receiver operating characteristics (ROC)-curve met 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI) berekend op basis van de methode van DeLong.<sup>11</sup> Een calibratiecurve werd geplot om de overeenkomst tussen de geschatte waarschijnlijkheid en geobserveerde kans op armvenetrombose voor elke mogelijke Constans score weer te geven. Tot slot berekenden we de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatieve voorspellende

waarde van de gedichotomiseerde Constans score voor armvenetrombose. Deze diagnostische accuratessesmaten werden vergeleken met de maten die werden gerapporteerd in het derivatieonderzoek van Constans en collega's.

### **Exploreren van een verbeterde score**

We evalueerden of de volgende a priori gedefinieerde variabelen in staat waren de discriminatieve waarde van de Constans score te verbeteren: leeftijd (continue), geslacht, recente immobilisatie langer dan drie dagen, gezwollen arm met een diameter van meer dan 1,5 cm ten opzichte van de andere arm, parese/paralyse of gipsimmobilisatie van de arm, grote operatie in de afgelopen vier weken, lichaamstemperatuur boven 38,5 graden, ziekenhuisopname ten tijde van verdenking op armvenetrombose, trauma van de schouder of arm in de afgelopen zes weken, intraveneuze injectie of perifeer infuus in de afgelopen 5 dagen, gebruik van oestrogeen, een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie, bekende trombofilie, actieve maligniteit, veranderde huidskleur, een palpabele streng, frequent repeterende armbewegingen, dilatatie van oppervlakkige venen, disfunctie van de arm en dyspneu of thoracale pijn.

De associatie tussen armvenetrombose en elk van deze variabelen werd eerst geëvalueerd in een univariaat logistisch regressiemodel. Alle variabelen die waren geassocieerd met armvenetrombose op een significantieniveau  $<0,20$  werden geëvalueerd in een multivariaat regressiemodel, samen met de oorspronkelijke Constans score variabelen. Vervolgens werden met behulp van stapsgewijze eliminatie alle variabelen uit het model verwijderd die niet significant ( $P < 0,05$ ) waren geassocieerd met armvenetrombose, met behoud van de oorspronkelijke Constans score variabelen in het model. Hierdoor werden alleen variabelen geselecteerd die een toegevoegde waarde hadden ten opzichte van de Constans score variabelen.

Gebaseerd op het uiteindelijke model werd een uitgebreide Constans score berekend waarbij 1 extra punt werd toegekend aan elke variabele met een positieve associatie en -1 punt aan elke variabelen met een negatieve associatie met armvenetrombose. De ROC-curve en calibratieplot van deze uitgebreide Constans score werd vergeleken met die van de oorspronkelijke Constans score. De uitgebreide score werd gedichotomiseerd door de afkapwaarde met optimale sensitiviteit te kiezen.

### **Klinische toepassing van de originele Constans score in combinatie met D-dimeer**

Aangezien de Constans score niet afzonderlijk de diagnose armvenetrombose kan uitsluiten, moet hij altijd in combinatie met een D-dimeerbepaling worden gebruikt. We evalueerden de efficiëntie en veiligheid van deze combinatie. Efficiëntie was gedefinieerd als de proportie patiënten bij wie beeldvormend onderzoek en antistolling onthouden konden worden op basis van een Constans score van 1 punt of lager ('armvenetrombose onwaarschijnlijk') en een negatieve D-dimeeruitslag (equivalent

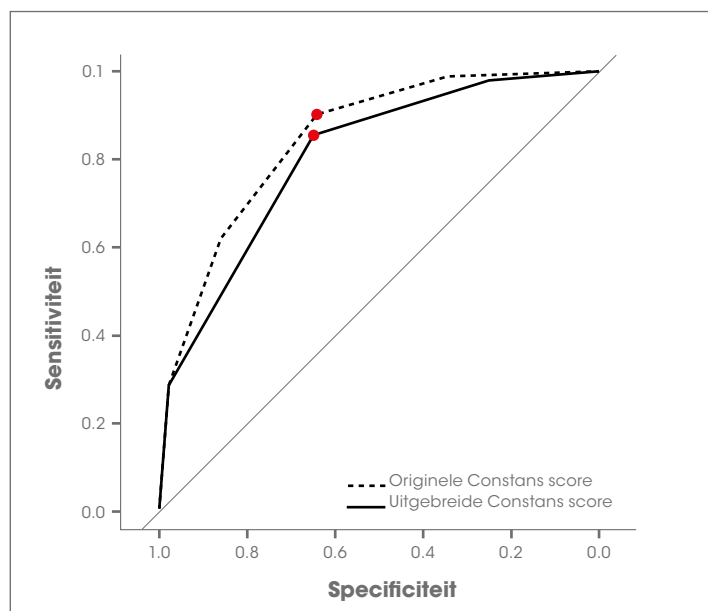
aan de som van alle terecht negatieven en vals negatieven). De veiligheid was gedefinieerd als de proportie van deze patiënten bij wie in de drie maanden na inclusie een symptomatische armvenetrombose of longembolie werd gediagnosticeerd (equivalent van 1 minus de negatief voorspellende waarde). De strategie werd veilig geacht als de bovengrens van het 95% BI lager was dan 3%. Dit is een geaccepteerde grens in onderzoek naar de diagnostiek van veneuze trombo-embolie. Twee verschillende D-dimeer afkapwaarden werden vergeleken: de conventionele, vaste afkapwaarde en de leeftijdsafhankelijk afkapwaarde (leeftijd van een patiënt vermenigvuldigd met 10 µg/l in patiënten van 51 jaar of ouder).

### Data analyse

Verschillen tussen categorische variabelen werden getest met de Chi-kwadraat toets. De 95% BI van binomiale proporties waren gebaseerd op het Wilson score interval. We gebruikten een significantieniveau van 0,05. Statistische analyses werden gedaan in R, versie 3.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Wenen, Oostenrijk, [www.R-project.org](http://www.R-project.org)).

### Resultaten

Karakteristieken van de onderzoeksgroep van 406 patiënten met een klinische verdenking op armvenetrombose zijn samengevat



**Figuur 1. Receiver operating characteristic curves van de originele en uitgebreide Constans score**

De oppervlaktes onder de ROC-curves van de originele en uitgebreide Constans scores waren respectievelijk 0,81 en 0,85 ( $P=0,02$ ). Voor de oorspronkelijke Constans score is de positiviteitsafkapwaarde van 2 punten weergegeven met een punt. Voor de uitgebreide Constans score is de positiviteitsafkapwaarde van 3 punten weergegeven met een punt.

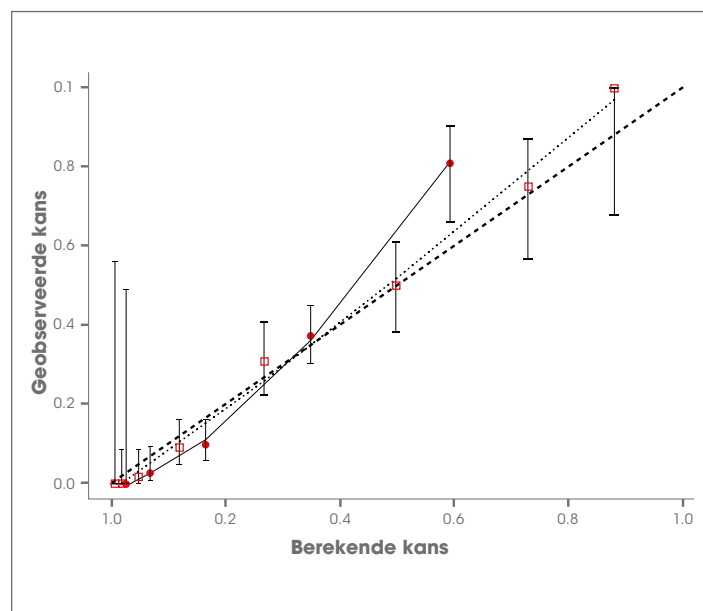
in **tabel 1**. De gemiddelde leeftijd was 57 jaar en 45% was man. Armvenetrombose werd gediagnosticeerd in 103 patiënten ten tijde van inclusie en in één patiënt in de drie daaropvolgende maanden (prevalentie 26%, 95% BI 22-30%).

### Constans score

In totaal hadden 211 patiënten een Constans score van 1 punt of minder ('armvenetrombose onwaarschijnlijk'). De meest frequente Constans score variabele was gelokaliseerde pijn ( $n=325$ , 80%) en de minst frequente variabele 'centraal veneuze katheter of pacemaker' ( $n=92$ , 23%).

De oppervlakte onder de ROC-curve van de Constans score, wat een reflectie is van de discriminatieve waarde, was 0,81 (95% BI 0,76-0,85; **figuur 1**, ononderbroken lijn). Dit oppervlak was hoger dan gerapporteerd in het derivatieonderzoek van Constans en collega's, zie **tabel 2**.

Inspectie van de calibratieplot, welke de overeenstemming tussen de geschatte en geobserveerde kans weergeeft, toonde aan dat de Constans score de kans op armvenetrombose lijkt te onderschatten bij lagere scores en te overschatten bij hogere scores (**figuur 2**; ononderbroken lijn). De sensitiviteit van de gedichotomiseerde Constans score ( $\geq 2$  punten) was 0,86 (95% BI 0,78-0,91) bij een specificiteit van 0,65 (95% BI 0,59-0,70).



**Figuur 2. Calibratieplot van de originele en uitgebreide Constans score**

De ononderbroken lijn correspondeert met de originele Constans score. De gestippelde lijn correspondeert met de uitgebreide Constans score. De foutbalken geven de 95% betrouwbaarheidsintervallen weer.



**Tabel 1. Patiëntkarakteristieken**

Karakteristiek	N=406
<b>Gemiddelde leeftijd (standaardafwijking)</b>	57 (17)
<b>Leeftijd ≥51 jaar, n (%)</b>	254 (63)
<b>Leeftijd ≥75 jaar, n (%)</b>	64 (16)
<b>Mannelijk geslacht, n (%)</b>	182 (45)
<b>Voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie (%)</b>	20 (5)
<b>Actieve kanker (%)</b>	137 (34)
<b>Ziekenhuispatiënt (%)</b>	83 (20)
<b>Constans score variabelen</b>	
<i>Centraal veneuze catheter of pacemaker (+1 punt), n (%)</i>	92 (23)
<i>Gelokaliseerde pijn (+1 punt), n (%)</i>	325 (80)
<i>Unilateraal oedeem (+1 punt), n (%)</i>	306 (75)
<i>Andere diagnose minstens zo waarschijnlijk als armvenetrombose (-1 punt), n (%)</i>	167 (41)
<b>Constans score</b>	
<i>-1 punt, n (%)</i>	4 (1)
<i>0 punten, n (%)</i>	74 (18)
<i>1 punt, n (%)</i>	133 (33)
<i>2 punten, n (%)</i>	158 (39)
<i>3 punten, n (%)</i>	37 (9)
<i>≤1 punten ('armvenetrombose onwaarschijnlijk'), n (%)</i>	211 (52)
<i>≥2 punten ('armvenetrombose waarschijnlijk'), n (%)</i>	195 (48)

Deze sensitiviteit is lager dan gerapporteerd in het onderzoek van Constans en collega's.

Bij 15 van de 211 patiënten (7,1%) geassocieerd als 'armvenetrombose onwaarschijnlijk' werd een armvenetrombose gediagnosticeerd en in 89 van 195 patiënten (46%) geassocieerd als 'armvenetrombose waarschijnlijk' (relatief risico 6,4, 95% BI 3,9-11; zie tabel 2).

#### Exploreren van een verbeterde Constans score

Acht variabelen waren geassocieerd met armvenetrombose onder het significantieniveau van 0,20 in de univariate analyse. Deze werden geïncludeerd in een multivariaat regressiemodel samen met de oorspronkelijk Constans score variabelen. Na stapsgewijze eliminatie bleven de volgende vijf variabelen behouden in het uiteindelijke model: dilatatie van oppervlakkige armvenen (odds ratio 5,3, 95% BI 2,6-11), zwelling van de symptomatische arm >1,5 cm ten opzichte van de andere arm (odds ratio 3,8, 95% BI 1,2-13), gebruik van oestrogeen (odds ratio 2,9, 95% BI 1,1-8,0), veranderde huidskleur (odds ratio 1,9, 95% BI 1,0-3,6) en intraveneuze injectie of perifeer infuus in de afgelopen 5 dagen (odds ratio 0,28, 95% BI 0,11-0,66).

Gebaseerd op dit model werd een uitgebreide Constans score berekend door 1 punt toe te kennen aan deze vijf variabelen.

De oppervlakte onder de ROC-curve van deze uitgebreide score (0,85, 95% BI 0,81-0,89) was significant hoger dan die van de oorspronkelijke score (P = 0,02; **figuur 1**, gestreepte lijn). De uitgebreide score was beter gekalibreerd dan de oorspronkelijke score (**figuur 2**, gestippelde lijn).

De uitgebreide Constans score werd gedichotomiseerd door patiënten met een score van 2 punten of lager te classificeren als 'armvenetrombose onwaarschijnlijk' en degenen met 3 punten of meer als 'armvenetrombose waarschijnlijk'. De sensitiviteit en specificiteit van deze uitgebreide beslisregel waren respectievelijk 0,90 (95% BI 0,83-0,95) en 0,64 (95% BI 0,59-0,69). De prevalentie van armvenetrombose in de 249 patiënten, geassocieerd als 'armvenetrombose onwaarschijnlijk' door de uitgebreide klinische beslisregel, was 4,9% vergeleken met 47% in patiënten geassocieerd als 'armvenetrombose waarschijnlijk' (relatief risico 9,5, 95% BI 5,1-18; **tabel 2**).

De efficiëntie van de uitgebreide beslisregel in combinatie met D-dimeerbepaling, dat wil zeggen de proportie patiënten bij wie de diagnose kon worden uitgesloten zonder beeldvorming, was 21% (95% BI 16-25%). Dit was vergelijkbaar met de efficiëntie van de oorspronkelijke Constans score en een negatieve D-dimeeruitslag (21%, 95% BI 18-26%).

**Tabel 2. Vergelijking tussen de prestaties van de originele en uitgebreide Constans score in het huidige onderzoek en het derivatieonderzoek**

	Constans <i>et al.</i> <sup>4</sup>			Huidig onderzoek	
	Derivatie cohort	Interne validatie cohort	Externe validatie cohort	Originele Constans score	Uitgebreide Constans score
<b>Aantal patiënten</b>	140	103	214	406	406
<b>Prevalentie armvenetrombose</b>	36% (28-44)	45% (35-54)	30% (25-37)	26% (22-30)	26% (22-30)
<b>Oppervlakte onder de ROC-curve van de Constans score</b>	0,70 (0,63-0,77)	0,68 (0,61-0,76)	0,76 (0,68-0,83)	0,81 (0,77-0,85)	0,85 (0,81-0,89)
<b>Dichotome Constans score</b>					
<b>Constans score ≤1 punt (armvenetrombose onwaarschijnlijk)</b>	64% (56-72)	49% (39-58)	83% (78-88)	52% (47-57)	50% (45-55)
<b>Sensitiviteit</b>	0,70 (0,56-0,81)	0,74 (0,60-0,84)	0,38 (0,28-0,51)	0,86 (0,78-0,91)	0,90 (0,83-0,95)
<b>Specificiteit</b>	0,83 (0,74-0,90)	0,67 (0,54-0,78)	0,93 (0,87-0,96)	0,65 (0,59-0,70)	0,64 (0,59-0,69)
<b>Prevalentie armvenetrombose in groep armvenetrombose onwaarschijnlijk</b>	17% (10-26)	24% (14-37)	22% (17-29)	7,1% (4,4-11)	4,9% (2,7-8,8)
<b>Prevalentie armvenetrombose in groep armvenetrombose waarschijnlijk</b>	70% (57-83)	64% (51-77)	69% (54-85)	46% (39-53)	47% (40-53)
<b>Relatief risico armvenetrombose waarschijnlijk vs. armvenetrombose onwaarschijnlijk</b>	4,2 (2,6-6,9)	2,7 (1,6-4,6)	3,1 (2,2-4,4)	6,4 (3,9-11)	9,5 (5,1-18)

Afkorting: ROC, receiver operating characteristic.

### **Constans score in combinatie met de leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde**

Van de 203 patiënten die werden geclassificeerd als 'armvenetrombose onwaarschijnlijk' door de oorspronkelijke Constans score hadden er 87 (43%) een D-dimeeruitslag onder vaste afkapwaarde, 15 (7,4%) een D-dimeeruitslag tussen de vaste en de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde en 98 (48%) een D-dimeeruitslag boven de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde. D-dimeer was niet gedaan in drie patiënten (1,5%). Derhalve kon de efficiëntie van het algoritme verhoogd worden van 21% (95% BI 18-26%) tot 25% (95% BI 21-30%) door het toepassen van de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde. Geen van de patiënten met een D-dimeeruitslag onder de vaste afkapwaarde ontwikkelde armvenetrombose of longembolie in de drie maanden na inclusie (veiligheid 0%, 95% BI 0-4,2%), net zo min als patiënten met een D-dimeeruitslag onder de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde (veiligheid 0%, 95% BI 0-3,6%). De winst in efficiëntie was het meest uitgesproken in oudere patiënten, zie figuur 3.

### **Discussie**

In dit onderzoek konden we de goede discriminatieve waarde van de Constans score voor de diagnose armvenetrombose bevestigen. Hoewel een uitgebreide Constans score met vijf

extra variabelen de discriminatieve waarde significant verbeterde, was deze score niet in staat om de efficiëntie te vergroten. Onze resultaten suggereren daarnaast dat de leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde veilig de proportie patiënten in wie geen beeldvormend onderzoek gedaan hoeft te worden met ongeveer 4% kan vergroten.

Het diagnostisch algoritme dat onderzocht werd in dit onderzoek vertoont veel gelijkenis met het veelgebruikte algoritme voor diepe veneuze trombose van het been en longembolie. De huidige resultaten geven aan dat de oorspronkelijke Constans score goed in staat is patiënten met armvenetrombose te onderscheiden van degenen zonder armvenetrombose, getuige de oppervlakte onder de ROC-curve van 0,81. Ter vergelijking, de Wells score en gereviseerde Geneva score, twee veel gebruikte scores die de klinische waarschijnlijkheid van longembolie schatten, hebben een oppervlakte onder de ROC-curve van respectievelijk 0,79 en 0,73.<sup>12</sup> Ook als dichotome score kon de Constans score beter discrimineren tussen de 'waarschijnlijk' en 'onwaarschijnlijk' categorieën dan de Wells score (relatief risico 6 versus 3).<sup>13</sup>

Om te onderzoeken of de Constans score verder kon worden verbeterd, evalueerden we de toegevoegde waarde van vijf klinische variabelen, die alle significant geassocieerd waren



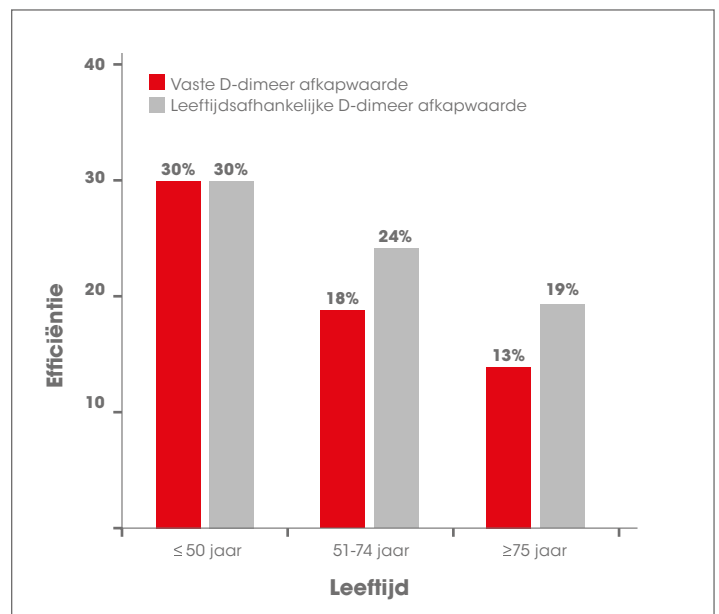
met armvenetrombose afhankelijk van de Constans score variabelen. Deze uitgebreide Constans score met in totaal negen variabelen had een betere discriminatieve waarde en kalibratie dan de oorspronkelijke score. Met andere woorden, de uitgebreide score kon beter het onderscheid maken tussen patiënten met een laag en hoog risico op armvenetrombose en kon accurater het risico op armvenetrombose schatten, waarbij een hogere score correspondeert met een hoger risico. Hoewel deze uitgebreide score van nut zou kunnen zijn om het absolute risico op armvenetrombose te schatten, was hij niet in staat om in combinatie met een D-dimeerbepaling de efficiëntie te vergroten. Het gebruik van deze score kan daarom niet worden aangeraden, temeer daar de score moeilijker te onthouden is. We stellen daarom voor de Constans score in zijn oorspronkelijke vorm te handhaven in de klinische praktijk. Het gebruik van een leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde is in veel ziekenhuizen nu de standaard geworden in de diagnostiek van longembolieën, aangezien het de proportie patiënten vergroot bij wie geen beeldvormend onderzoek gedaan hoeft te worden, zonder dat de veiligheid in gevaar komt.<sup>6,9</sup> Onze resultaten suggereren dat deze afkapwaarde ook de diagnostiek van armvenetrombose kan verbeteren door de efficiëntie te verhogen van 22% naar 26%. Hoewel geen van de patiënten met een 'armvenetrombose onwaarschijnlijk' classificatie en een D-dimeeruitslag onder de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde een armvenetrombose of longembolie ontwikkelde in de drie maanden na inclusie, was de bovengrens van het 95% BI 3,6%, wat hoger is dan de gespecificeerde 3%. Een groter, prospectief onderzoek zou daarom nodig zijn om de veiligheid van de leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde preciezer te schatten.

Enkele aspecten van dit onderzoek dienen nader belicht te worden. De analyses waren gebaseerd op data verzameld in een prospectief cohortonderzoek waarin een breed spectrum aan patiënten in zes landen geïnccludeerd werden. Derhalve zijn wij van mening dat deze onderzoeksgroep representatief is voor de populatie met een klinische verdenking op armvenetrombose die heden ten dage door artsen gezien wordt. De veiligheid van het algoritme was gebaseerd op basis van de incidentie armvenetrombose of longembolie drie maanden na inclusie in patiënten bij wie het initiële algoritme armvenetrombose was uitgesloten zonder beeldvormend onderzoek. Hoewel deze klinische uitkomst misschien niet perfect is als referentiestandaard voor diagnostisch onderzoek, is het wel breed geaccepteerd in diagnostiekonderzoek van veneuze trombo-embolie.<sup>9,14</sup>

De uitgebreide Constans score werd berekend door 1 punt toe te kennen aan de toegevoegde variabelen. Als alternatief hadden we punten kunnen toekennen op basis van de regressiecoëfficiënten in de multivariate analyse, een veelgebruikte

**Figuur 3. De efficiëntie van de vaste en leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarden in verschillende leeftijdscategorieën.**

Efficiëntie was gedefinieerd als de proportie patiënten bij wie de diagnose armvenetrombose kon worden uitgesloten zonder beeldvorming gebaseerd op een Constans score  $\leq 1$  punt ('armvenetrombose onwaarschijnlijk') en een negatief D-dimeer resultaat.



methode in de ontwikkeling van klinische predictiemodellen. Echter, als de mogelijkheid van 'overfitting' niet in ogenschouw wordt genomen, zoals in het derivatieonderzoek van Constans en collega's, kunnen de te hoge coëfficiënten leiden tot een overschatting van de voorspellende waarde van de verschillende variabelen.<sup>15</sup> Om dit te voorkomen, en om de score zo simpel mogelijk te houden, hebben we ervoor gekozen om 1 punt per variabele toe te kennen.

De D-dimeren werden gemeten met de lokaal beschikbare, moderne, kwantitatieve assays. Deze hebben een zeer hoge sensitiviteit, maar de specificiteit kan iets verschillen.<sup>16</sup> Door het geringe aantal patiënten was het niet mogelijk de analyses te herhalen voor de afzonderlijke assays. Onze resultaten zijn mogelijk niet generaliseerbaar naar alle D-dimeer assays. Hoewel het geruststellend is dat de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde homogeen presteerde in de diagnostiek van longembolie tussen zes verschillende D-dimeer assays, kunnen we niet met zekerheid stellen dat dit ook geldt voor armvenetrombose.

De Constans klinische beslisregel is simpel in gebruik en heeft een goede discriminatieve waarde in de diagnostiek van armvenetrombose. Het uitbreiden van de score met extra variabelen resulteerde niet in een verbetering van de efficiëntie

van het diagnostisch algoritme in combinatie met een D-dimeerbepaling. Als de Constans score wordt gebruikt in combinatie met een leeftijdsafhankelijke D-dimeer afkapwaarde, dan kan de diagnose worden uitgesloten zonder beeldvorming in ongeveer een kwart van de patiënten. Aangezien dit een simpele manier is om de diagnostiek van armvenetrombose te verbeteren, is nader onderzoek aangewezen. ●

### Referenties

1. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest* 2008;133:143-148. doi:10.1378/chest.07-1432.
2. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E et al. Whole-Arm Ultrasound to Rule Out Suspected Upper-Extremity Deep Venous Thrombosis in Outpatients. *JAMA Intern Med* 2015;175:3-4. doi:10.1001/jamainternmed.2015.1683.
3. Kleinjan A, Di Nisio M, Beyer-Westendorf J et al. Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis: A prospective management study. *Ann Intern Med* 2014;160:451-457. doi:10.1016/j.jvs.2014.05.039.
4. Constans J, Salmi L, Sevestre-Pietri M-A et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;99:202-207. doi:10.1160/TH07-08-0485.
5. Geersing GJ, Zuihoff NPA, Kearon C et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1340. doi:10.1111/jth.12419.
6. van Es N, van der Hulle T, van Es J et al. Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:253-261. doi:10.7326/M16-0031.
7. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-1798. doi:10.1016/S0140-6736(97)08140-3.
8. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-420. doi:00030416 [pii].
9. Righini M, Van Es J, Den Exter PL et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:1117-1124. doi:10.1001/jama.2014.2135.
10. van Es N, Bleker S, Di Nisio M et al. Improving the diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* October 2016. doi:10.1111/jth.13536.
11. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-845. doi:10.2307/2531595.
12. Klok FA, Kruisman E, Spaan J et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2008;6:40-44. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02820.x.
13. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJHA et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99:229-234. doi:10.1160/TH07-05-0321.
14. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *NEngl J Med* 2003;349:1227-1235. doi:10.1056/NEJMoa023153.
15. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models*. New York, NY: Springer New York; 2009. doi:10.1007/978-0-387-77244-8.
16. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x.





# Thrombosis and anticoagulant treatment in special populations

Stefano Barco

Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, NL

## Abstract

Evidence-based medicine contributed to the development of a number of effective therapies and strategies for the management of acute venous thromboembolism. However, rare or 'special' populations, such as elderly, pregnant women and patients with unusual site thrombosis, have often been excluded from (or were underrepresented in) large studies of anticoagulant agents or regimens.

In this review, I will present novel findings from the literature regarding two populations for which no firm evidence is available, namely patients requiring a reversal agent for new oral Factor Xa inhibitors and subjects receiving home parenteral nutrition after the development of intestinal failure.

## Introduction

The current generation of early career physicians has grown under the scientific paradigm of evidence-based medicine, which had been defined by its inventors as «the combination of the best research evidence with clinical skills and patient values and preferences»<sup>1</sup>. Evidence-based medicine involves both the way we, physicians, take care of patients and our approach to the formulation of adequate research questions to further improve the effectiveness and cost-sustainability of care.

Evidence-based medicine contributed to the development of a number of effective treatments, which improved the course of high-prevalence diseases and, in some cases, represented a last resort option for otherwise untreatable conditions. Two examples may include anticoagulation for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and the use of parenteral nutrition in individuals suffering from acute or chronic intestinal failure<sup>2,3</sup>.

However, as a consequence of the spread of novel treatments, physicians face an increasing number of equally 'novel' treatment-related complications. Major bleedings in anticoagulated patients and catheter-related thromboembolic events during parenteral nutrition administration are just two examples. For such often unprecedented complications the best evidence available is often absent or of low quality. The same concept can apply to groups of individuals with rare or multiple diseases, as well as to patients with specific comorbidities who had been excluded from (or were underrepresented in) large clinical trials that led to anticoagulant drug approvals, such as elderly,

children, pregnant women, and patients with unusual site thrombosis or cancer.

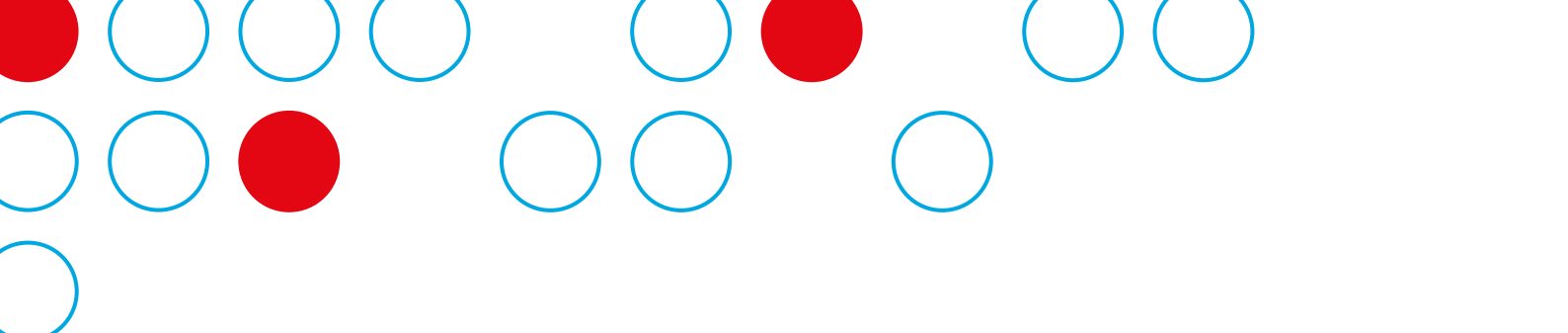
These individuals constitute the 'special' populations, some of whom have been the focus of the work I did for my PhD thesis<sup>4</sup>.

## Reversal of direct oral Factor Xa inhibitors

About 1% of the general population receives some form of anticoagulant treatment. Vitamin K-antagonists have been the mainstay therapy for decades and, only in recent years, direct oral anticoagulants have become available as a first-line option for these patients. Despite the fact that phase III trials demonstrated that the risk of major bleeding was overall reduced once compared to the standard treatment, hemorrhage still represents a frequently occurring and serious complication. Prothrombin complex concentrate (PCC) is recommended for vitamin K-antagonist-associated major bleeding and contains non-activated coagulation factors plus a varying amount of natural coagulation inhibitors. Four-factor PCC has been the first agent studied in vivo for reversing the direct oral anticoagulant rivaroxaban, which specifically inhibits factor Xa. At the dosage of 50 IU/kg, PCC normalized surrogate hemostatic parameters (thrombin generation) in healthy volunteers receiving supra-therapeutic doses of rivaroxaban<sup>5</sup>. Since PCC infusions are associated with a significant risk of thrombotic complications in real-life patients, two further studies were conducted<sup>6,7</sup> to assess the use of two lower PCC dosages (37,5 and 25 IU/kg) compared to placebo for reversing the anticoagulant effects of direct oral factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban. Consistent findings between our two studies suggested that coagulation parameters of thrombin generation are modified by PCC infusion if compared to placebo and that a dose-dependent reversal effect exists<sup>6,7</sup>.

A subsequent meta-analysis published in the *British Journal of Haematology* estimated the intrinsic safety profile of PCC in terms of clinical outcomes by pooling the results of eight interventional studies on more than 230 healthy volunteers not having any underlying thrombosis risk factors<sup>8</sup>. The thrombogenicity of PCC appeared negligible<sup>8</sup>. It is therefore likely that not PCC itself, but the underlying individual thrombosis risk factors represent the main trigger of thrombotic events in real-life acutely bleeding patients.

Taking those results together with those from a previous study<sup>5</sup> and with those from other recent *in vivo* studies<sup>9-12</sup>, one can



consider PCC as an option for the management of bleeding events in patients on direct oral factor Xa inhibitors. However, these findings need to be interpreted with caution and confirmed in future studies considering clinical outcomes. This is especially true since randomized controlled trials on vitamin K-antagonist reversal in emergency situations teaches us that rapid correction of the coagulation parameter INR (observed with PCC but not with the comparator agent fresh frozen plasma) did not translate into a difference in terms of clinical outcomes<sup>13</sup>.

### Anticoagulants and parenteral nutrition

Patients on parenteral nutrition are a neglected and poorly studied population, especially with respect to research on cardiovascular outcomes. This is partly due to the relative rarity of this condition, which accounts for 1-20 individuals per million European inhabitants<sup>14,15</sup>. The dramatic improvement in survival rate of these patients throughout the past decades led to an increased prevalence of individuals experiencing long-term complications. Recurrent catheter-related thrombosis is one of the most frequent and relevant complications, ultimately leading to loss of vascular access and a need for intestine transplantation since parenteral nutrition cannot be delivered any longer. In clinical practice, up to two-thirds of adults on parenteral nutrition are prescribed with anticoagulants, as recommended by parenteral nutrition guidelines<sup>16</sup>. However, several issues regard the pharmacokinetics of oral agents, particularly in patients with short bowel syndrome, as well as their efficacy and safety profiles.

A recently published systematic review on the topic focused on anticoagulation for the prevention and treatment of thrombotic complications during parenteral nutrition<sup>17</sup>. Apparently, no high-quality evidence currently supports the routine use of anticoagulants for primary prevention of catheter-related thrombosis in patients on parenteral nutrition, while their safety in this vulnerable population is largely unknown<sup>18</sup>. The results of this meta-analysis served to better define the research questions investigated in a large cohort of Dutch patients followed at the Academic Medical Center of Amsterdam for the management of home parenteral nutrition<sup>19</sup>. The study, which has been published early in 2016 by the *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, aims to fill some of those gaps of knowledge, and on the basis of our results one may conclude that adults on home parenteral nutrition are at a very high risk of both bleeding and thrombotic complications (including vena cava syndrome), and are often switched between various anticoagulant regimens<sup>19</sup>. Moreover, anticoagulants seemed to only partially reduce the rate of first thrombosis, while their use was associated with a 2.5-fold increase in major bleeding events<sup>19</sup>. However, it appeared likely that the quality of treatment in terms of compliance to parenteral administration of subcutaneous heparin and time in therapeutic INR range for vitamin K-antagonist management were suboptimal. The phase I inter-

ventional crossover PDER PAN study (**P**harmacokinetics and -dynamics of **D**abigatran **E**texilate and **R**ivaroxaban in short bowel syndrome patients on **PA**renteral **N**utrition) aimed to demonstrate that short bowel syndrome patients can absorb the direct oral anticoagulants dabigatran etexilate and rivaroxaban<sup>4</sup>. The results of the study, which has been recently submitted, indicated that these drugs are significantly orally absorbed and can be considered a reliable therapeutic option in selected patients, especially for long-term or extended anticoagulation.

### Economic perspective

In 2016, *Thrombosis and Haemostasis* published the first study providing an estimate of the economical burden of venous thromboembolism and its complications within the European Union-28<sup>20</sup>. In this analysis, annual individual costs for deep venous thrombosis, pulmonary embolism, bleeding and other potential anticoagulant-related complications were retrieved from the literature and, after adjustments for inflation and purchasing power parity between European countries, served to populate a cost-model based on real-world incidence-based events.

The results demonstrated that costs of venous thromboembolism have a large financial impact on the healthcare systems of European Union countries (up to 13.2 billion euros per year) and that significant spending is preventable. In this paper, an important concept regarding patient outcomes has been discussed, namely the classification of the omission of thromboprophylaxis in at-risk patients as an adverse event, similarly to the occurrence of unnecessary bleeding events associated with anticoagulant treatment prescribed without stringent indication.

### Conclusions

Evidence-based medicine and its newer complementary tool named «precision medicine»<sup>21, 22</sup> serve as founding instruments for improving and spreading cost-effective treatments worldwide. Their application to 'special' or rare populations with coagulation disorders is challenging, but possible.

### Acknowledgements

The preparation of my PhD thesis entitled 'Thrombosis and anticoagulant treatment in special populations' (defended on April 29<sup>th</sup>, 2016; Amsterdam)<sup>4</sup> would have not been possible without the guidance and help of my supervisor, Prof. dr. Saskia Middeldorp, and co-supervisor, dr. Michiel Coppens, who have been brightening examples of scientific integrity, clinical competence, and humane conscience. My gratitude also goes to my other mentors, who supported me during the past years -in particular to Prof. dr. Harry Büller, Prof. dr. Stavros Konstantinides and dr. Marisa Barone- and to all colleagues without whom my research work would have not been possible.



The production costs of my PhD thesis have been kindly covered by the Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). ●

## References

1. Smith R, Rennie D. Evidence based medicine—an oral history. *BMJ* 2014; 348:371.
2. Dudrick SJ, Palesty JA. Historical highlights of the development of total parenteral nutrition. *Surg Clin North Am* 2011; 91:693-717.
3. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012; 379:648-61.
4. Barco S. Thrombosis and anticoagulant treatment in special populations. Amsterdam, the Netherlands, 2016; 1-293. ISBN: 978-94-6182-657-2.
5. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124:1573-9.
6. Barco S, Whitney Cheung Y, Coppens M et al. In vivo reversal of the anticoagulant effect of rivaroxaban with four-factor prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol* 2016; 172:255-61
7. Cheung YW, Barco S, Hutten BA et al. In vivo increase in thrombin generation by four-factor prothrombin complex concentrate in apixaban-treated healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2015; 13:1799-805.
8. Barco S, Picchi C, Trincherio A et al. Safety of prothrombin complex concentrate in healthy subjects. *Br J Haematol* 2016; Mar 30.
9. Brown KS, Wickremasingha P, Parasrampur DA et al. The impact of a three-factor prothrombin complex concentrate on the anticoagulatory effects of the factor Xa inhibitor edoxaban. *Thromb Res* 2015; 136:825-31.
10. Levi M, Moore KT, Castillejos CF et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1428-36.
11. Perlstein I, Wang Z, Song Y et al. Reversal of apixaban anticoagulation by 4-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects. *Blood* 2014; S124:345.
12. Zahir H, Brown KS, Vandell AG et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015; 131:82-90.
13. Milling TJ Jr, Refaai MA, Goldstein JN et al. Thromboembolic Events After Vitamin K Antagonist Reversal With 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate: Exploratory Analyses of Two Randomized, Plasma-Controlled Studies. *Ann Emerg Med* 2016; 67:96-105.
14. Ugur A, Marashdeh BH, Gottschalck I et al. Home parenteral nutrition in Denmark in the period from 1996 to 2001. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:401-7.
15. Bakker H, Bozzetti F, Staun M et al. Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. *Clin Nutr* 1999; 18:135-40.
16. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K et al. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review of global practices. *Clin Nutr* 2012; 31:602-8.
17. Barco S, Atema JJ, Coppens M, Serlie MJ, Middeldorp S. Anticoagulants for the prevention and treatment of catheter-related thrombosis in adults and children on parenteral nutrition: a systematic review and critical appraisal. *Blood Transfus* 2016; 21:1-9.
18. Barco S, Serlie MJ, Coppens M. Primary thromboprophylaxis for adult patients on home parenteral nutrition: A comment on the 2016 ESPEN guideline. *Clin Nutr* 2016; pii: S0261-5614(16)30185-6.
19. Barco S, Heuschen CB, Salman B et al. Home parenteral nutrition-associated thromboembolic and bleeding events: results of a cohort study of 236 individuals. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1364-73.
20. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC et al. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2016; 115:800-8.
21. Collins FS, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine. *N Engl J Med* 2015; 372:793-95. 11.
22. Jameson L, Longo DL. Precision Medicine - Personalized, Problematic, and Promising J. *N Engl J Med* 2015; 372:2229-34

# Home parenteral nutrition-associated thromboembolic and bleeding events: results of a cohort study of 236 individuals

Barco S<sup>1</sup>, Heuschen CB<sup>1</sup>, Salman B<sup>1</sup>, Brekelmans MP<sup>1</sup>, Serlie MJ<sup>2</sup>, Middeldorp S<sup>1</sup>, Coppens M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

<sup>2</sup>. Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

Adapted from *J Thromb Haemost* 2016; 14:1364-73. doi:10.1111/jth.13351.



## Summary

Home parenteral nutrition (HPN) is necessary for patients with intestinal failure. Thrombotic catheter-related complications are common; however, the efficacy and safety of anti-coagulants are unknown in this setting. Our aim was to estimate the incidence of thromboembolic, bleeding and anticoagulant-related complications in patients on HPN.

All 236 adult patients followed for long-term HPN at the Academic Medical Center of Amsterdam between 1986 and 2014 were included. Median HPN duration was 17 months; 136 received anticoagulants at HPN onset (57,6%).

Overall, the annual incidence of first symptomatic objectively diagnosed venous thrombosis (VT) (encompassing catheter-related thrombosis (CRT) and venous thromboembolism) was 11,4% (95% confidence interval [95% CI], 8,6–14,7%). Anticoagulation was associated with a 28% risk reduction in the risk of first VT. VT was associated with a personal history of thrombosis (adjusted hazard ratio, 2,22; 95% CI, 1,06–4,64). The annual incidence of major bleeding was 4,3% for patients on anticoagulants vs. 1,8% for those off anticoagulants. Vena cava syndrome developed in 20,7% of patients with VT. One patient had isolated heparin-induced thrombocytopenia (0,6%). Patients on HPN have a significant risk of venous thrombosis, major bleeding and vena cava syndrome. Anticoagulants might reduce thrombosis risk, but population-specific safety concerns remain.

## Introduction

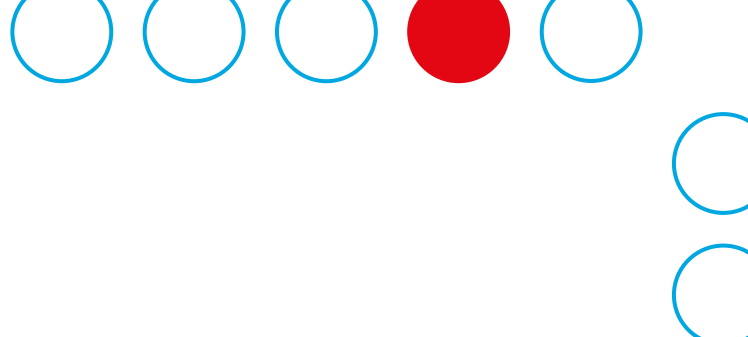
Parenteral nutrition (PN) represents the first-line treatment for patients with intestinal failure<sup>1</sup>. Home parenteral nutrition (HPN) is currently provided to 1 to 20 individuals per million inhabitants with dramatically improved survival rates since its introduction four decades ago<sup>2,3</sup>.

### Onderscheid PN – HPN:

PN can be delivered over the short term and often in hospital (Parenterale voeding; vaak gedurende korte periode en in het ziekenhuis). HPN is a long-term treatment that can be continued and self-managed at home (Parenterale voeding thuis; thuisbehandeling over een lange termijn, door patiënt zelf (of naasten)).

HPN requires permanent central venous access for its delivery and catheter-related thrombosis (CRT) often occurs<sup>4-7</sup>. Recurrent CRT may trigger bacterial infections, sepsis, pulmonary embolism or vena cava syndrome, leading to a progressive loss of vascular access and ultimate need for intestinal transplantation<sup>7,8</sup>.

HPN-focused guidelines recommend various anticoagulant regimens for primary thromboprophylaxis<sup>7-13</sup>; conversely, thrombosis-focused guidelines do not recommend their use in adults with central venous catheters<sup>14-17</sup>. Low-quality observational data are sparse and mostly deriving from papers published more than 20 years ago<sup>18-20</sup>. Moreover, the management of vitamin K-antagonists is difficult for several reasons, including variable vitamin K and vitamin K-antagonist absorption (e.g. related to the underlying intestinal disease or to the presence of short bowel syndrome), bacterial overgrowth, variations in vitamin K-supplementation, drug interactions with components of the PN solution, interfering co-medications and PN-related hepatic impairment possibly interfering with coagulation factor synthesis<sup>21-24</sup>. Intravenous unfractionated heparin may lead to osteoporosis and to the formation of precipitates with lipids<sup>24</sup>. Low-molecular-



weight heparins (LMWH) are not recommended with concomitant severe renal dysfunction and long-term subcutaneous administration or skin side-effects<sup>25</sup> may reduce compliance, and the risk of heparin-induced thrombocytopenia has never been estimated in individuals on HPN.

We aimed to estimate the rate of symptomatic objectively diagnosed venous thrombosis (VT) (encompassing CRT, deep venous thrombosis and pulmonary embolism), major bleeding, vena cava syndrome and heparin complications in a large cohort of consecutive individuals on HPN, as well as assess associated variables and the effect of anticoagulant treatment on first VT.

## Material and methods

### Study design, setting and participants

Our observational retrospective study included consecutive individuals on HPN followed at the outpatient clinic of the Academic Medical Center (Amsterdam, the Netherlands). All patients aged 16 years or older who started with long-term HPN (1986-2014) were screened for inclusion. Individuals on HPN who received PN for less than three consecutive months, with peripheral venous catheters or with incomplete charts were excluded<sup>26</sup>.

### Study outcomes and source data

The primary outcomes were (i) symptomatic objectively diagnosed venous thrombosis (VT), considered as a composite outcome of CRT, deep venous thrombosis and pulmonary embolism and (ii) major bleeding. The secondary outcomes were vena cava syndrome, acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin hypersensitivity.

All individuals were monitored for clinical signs and symptoms of thrombosis according to good clinical practice: imaging tests used to be performed either because there were symptoms suggesting the presence of thrombosis or before the placement of a new venous access. No routine screening imaging tests were performed in asymptomatic individuals. Accepted tests for CRT or deep venous thrombosis were conventional angiography, compressive ultrasound or echo-color Doppler, computed tomography venography or magnetic resonance angiography. The diagnosis of pulmonary embolism was accepted if reported by the treating physician on the basis of symptoms and after testing the patient with either helical computer tomography or ventilation/perfusion lung scan. Bleedings were retrospectively classified on the basis of data from medical charts as 'major bleeding' according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria for either surgical or non-surgical patients<sup>27,28</sup>. The temporal link between anticoagulant exposure and primary outcomes was necessarily based on the description of the events given by the treating physicians at the time of occurrence and on the subsequent decision taken with regard to the anticoagulant treatment.

Two institutional databases of both inpatients and outpatients who were candidates to receive HPN were manually reviewed

and inclusion criteria applied. Medical charts, radiological data, individuals' personal documentations and specialists' medical reports served as source data for baseline characteristics, systemic anticoagulant treatment and outcomes. Heparin-induced thrombocytopenia and heparin hypersensitivity were primarily obtained from permanent alerts generated by the electronic patient medical chart once the adverse drug event was first detected by the treating physician. Two independent investigators retrieved the data (BS and CH). The primary outcomes were adjudicated by a co-investigator (MB).

### Statistical methods

The absolute risks of first VT, recurrent VT and major bleeding events were calculated after onset of PN: the time unit of statistical analysis was patient-year and the start of observation was set at onset of PN. Individuals were right-censored at the time of HPN discontinuation, death or intestinal transplantation, if they were lost to follow-up or if they moved to a different center for clinical follow-up. Individuals still receiving HPN at the time of data collection were right-censored in accordance with the latest available follow-up visit.

The annual incidence rates of complications were calculated by dividing the number of events by the time to first event or censoring: rates were expressed as number of events/100 patient-years. Descriptive analyses of the baseline characteristics used counts and percentages for categorical data, whereas continuous data were expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), according to the distribution of data. Baseline characteristics of the group of individuals receiving anticoagulants at PN onset were compared with those of the group not receiving anticoagulants. Differences between groups were evaluated by the Student t-test or Mann-Whitney U-test for continuous variables, and by Fisher's exact test for categorical data, where appropriate.

To explore the potential role of anticoagulant therapy in the risk of first and recurrent VT, separate data during exposure or no exposure to anticoagulants were provided. First VT-free survival is described using the Kaplan-Meier curve, aiming to minimize time-immortal bias by adjusting for anticoagulant exposure, which has been introduced as a time-varying factor<sup>29</sup>. Furthermore, the multivariable Cox regression model was fitted to estimate hazard ratios (HRs) and corresponding 95% CIs for the risk of first VT in patients on vs. off anticoagulation. Use of anticoagulants served as a time-varying variable. Adjustments for clinically relevant risk factors at baseline were made according to (i) predefined standard risk factors for VT (age and sex), (ii) estimated remaining bowel length after surgery because it represents a relevant confounder (due to its intrinsic imprecision, it was included as a categorical variable) and (iii) covariates paralleling the supposed factors for considering primary CRT prevention provided by the latest recommendations from the European Society for Clinical

Nutrition and Metabolism (ESPEN) available at the time of data collection and analysis<sup>30</sup>. Covariates of interest were entered in one step into a parsimonious regression model. Missing data were replaced using multiple imputation (regression method). Annual incidence rates of major bleeding in groups of patients receiving or not receiving anticoagulants were compared by calculating incidence rate ratios. The software SPSS version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used for the analysis.

## Results

A total of 267 adult individuals were evaluated by the treating physicians for treatment with HPN and have been retrospectively screened for the purpose of the present work: 31 have been excluded from the study as they were not treated with PN ( $n = 4$ ), stopped PN after hospital discharge with no subsequent HPN ( $n = 23$ ) or had incomplete medical charts ( $n = 4$ ).

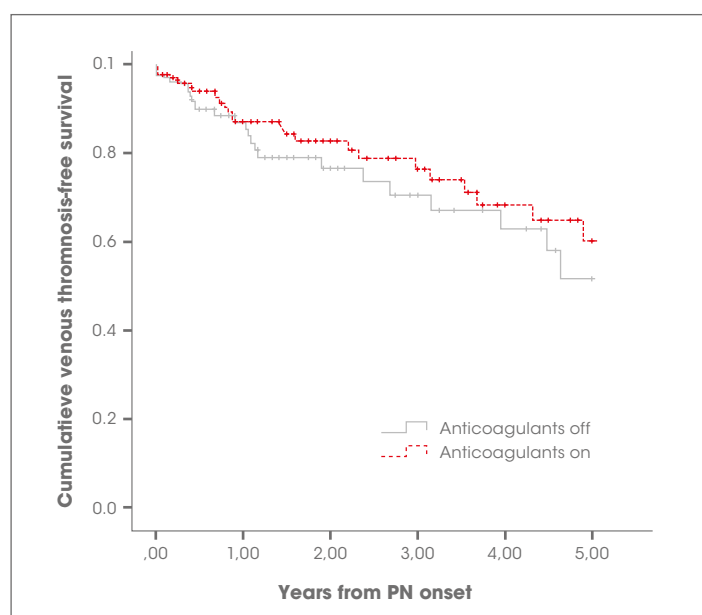
A total of 236 patients fulfilled the inclusion criteria: the vast majority (91.2%) started HPN after 1998. Median duration of HPN was 17 months (IQR, 8–44 months), with a total follow-up of 684,1 patient-years. Patients' baseline characteristics are summarized in Table 1. Patients who received anticoagulants at the time of initiation of PN more often had short bowel syndrome and a history of splanchnic thrombosis or atrial fibrillation than patients not receiving anticoagulants (Table 1). A total of 136 patients were on anticoagulants at the time of initiation of PN (57.6%), increasing to 181 patients during the course of HPN (76.7%), with a total follow-up time on anticoagulants of 452,4 patient-years. Table 2 summarizes the characteristics of anticoagulant regimens: 69 patients (38,1%) were treated with long-term LMWH, whereas 97 received long-term vitamin K-antagonists (53,6%), of whom 18 (9,9%) were switched between different vitamin K-antagonists, including intravenous warfarin ( $s = 17$ , 9,4%). Thirty-one patients received an anticoagulant together with a concomitant antiplatelet agent. Data regarding the characteristics of each inserted catheter and catheter-related infections were incomplete and hence could not be collected.

### Venous thrombosis

Eighty-three objectively-diagnosed symptomatic VT events were recorded in 58 of 236 patients (24,6%; 95% CI, 19,5–30,4%; Table 3). The rate of first VT during HPN was 11,4/100 patient-years (py) (95% CI, 8,6–14,7/100 py): 72,4% were isolated CRT events, 19,0% VTE events and 8,6% CRT-associated PE. The rate of first VT appeared higher during the first year of HPN (14,2/100 py; 95% CI, 9,3–20,8/100 py) than thereafter (9,8/100 py; 95% CI, 6,8–13,7/100 py). Considering the whole follow-up period, the observed annual rates of first VT were 10,1/100 py ( $n = 31$ ; 95% CI, 19,1–25,9/100 py) for patients on anticoagulants and 13,3/100 py ( $n = 27$ ; 95% CI, 15,4–29,8/100 py) for those off anticoagulants. The rates of first and second recurrent VT events were 13,7/100 py (95% CI, 8,0–22,0/100 py) and 24,5/100 py (95% CI, 9,0–53,3/100 py), respectively.

In three patients VT was associated with death (4,2% of all deaths). The rate of first VT occurring during the first year after PN onset showed a decreasing trend over the past 15 years, namely 18,7/100 py in 2001–2005, 15,6/100 py in 2006–2010 and 10,3/100 py in the period 2011–2014.

The cumulative incidence of VT-free survival is shown in Figure 1. The strongest risk factor for first acute objectively diagnosed symptomatic VT during the first three years from HPN onset was a personal history of thrombosis prior to HPN (adjusted HR 2,22 [95% CI, 1,06–4,64], after adjustment for age, sex, time of exposure to anticoagulants, cancer, estimated remaining bowel length after surgery and presence of inflammatory bowel disease) (Table 4). Anticoagulation, with any regimen, was associated with a mild reduction in risk of VT, although not significant (adjusted HR, 0,72; 95% CI, 0,36–1,44).



**Figure 1. Cumulative incidence of first venous thrombosis-free survival during home parenteral nutrition**

Exposures have been adjusted for time-varying periods of anticoagulant administration<sup>29</sup>.

Abbreviation: PN, parenteral nutrition.

### Major bleeding

Twenty-three major bleeding events occurred in 22 patients (9,2%; 95% CI, 6,2–13,7%). The annual incidence rate of a first episode of major bleeding was 3,4/100 py (95% CI, 2,1–5,2/100 py; Table 5). Major bleeding was fatal in three patients (4,2% of all deaths), all of whom were on anticoagulants.

Twelve major bleeding events were abdominal (54,5%), of which eight were gastrointestinal (36,4%). Five events (22,7%) were related to a surgical procedure performed at the time of PN onset. On the basis of the available data, 15 patients out of 22



(68,2%) presented medical risk factors for bleeding. Eighteen bleeding events occurred while on anticoagulant treatment (4,3/100 py; 95% CI, 2,5–6,8/100 py; **Table 5**), of which five could be classified as spontaneous. Four events occurred in patients not receiving anticoagulants (1,8/100 py; 95% CI, 0,5–4,6/100 py). The incidence rate ratio was 2,4 (95% CI, 0,9–8,3) for patients on vs. off anticoagulants.

### Other complications

Vena cava syndrome was diagnosed in 12 patients (5,1% of the total cohort; 95% CI, 2,9–8,7%), representing 20,7% of those patients who developed VT during HPN (95% CI, 12,3–32,8%). One patient developed acute isolated heparin-induced thrombocytopenia (with no associated thrombosis) during LMWH treatment and received danaparoid as an alternative anticoagulant. The calculated rate of heparin-induced thrombocytopenia is 0,6% per treatment (95% CI, 0,1–3,5%). Four patients had clinical manifestations of LMWH hypersensitivity (2,5%; 95% CI, 1,0–6,3%).

**Table 1. Patients' baseline characteristics**

	<b>All patients</b>	<b>Exposed to anticoagulant drugs at HPN onset</b>	<b>Not exposed to anticoagulant drugs at HPN onset</b>
Number of patients, n. (%)	236	136 (57,6)	100 (42,4)
HPN duration (months), median (IQR)	17 (8-44)	17 (9-43)	18 (8-49)
Male sex, n. (%)	94 (39,8)	61 (44,9)	33 (33,0)
Age, median (IQR)	54 (44-63)	55 (46-64)	53 (43-63)
Year of HPN start, n. (%)			
2008-2013	127 (53,8)	74 (54,4)	53 (53,0)
1998-2007	86 (36,4)	50 (36,8)	36 (36,0)
1986-1997	23 (9,7)	12 (8,8)	11 (11,0)
Estimated post-resection bowel length (cm)*, median (IQR)	75 (45-130)	65 (40-110)	105 (70-150)
<b>Indication for HPN, n. (%)</b>			
Short bowel syndrome*	137 (58,1)	92 (67,6)	45 (45,0)
Dysmotility	64 (27,1)	30 (22,1)	34 (34,0)
Radiation enteritis	20 (8,5)	9 (6,6)	11 (11,0)
Enterocutaneous fistula	45 (19,1)	26 (19,1)	19 (19,0)
Other	18 (7,6)	8 (5,9)	10 (10,0)
<b>Co-morbidities, n. (%)</b>			
Prior ACS/stroke	21 (8,9)	14 (10,3)	7 (7,0)
Autoimmune disease	38 (16,1)	18 (13,2)	20 (20,0)
Inflammatory bowel diseases	41 (17,4)	22 (16,2)	19 (19,0)
Crohn's disease	36 (15,3)	17 (12,5)	19 (19,0)
Ulcerative colitis	5 (2,1)	5 (3,7)	0 (0)
Amyloidosis	2 (0,8)	1 (0,7)	1 (1,0)
Cancer (prior 5 years)	65 (27,5)	35 (25,7)	30 (30,0)
Bowel resection (any)	172 (72,9)	105 (77,2)	67 (67,0)
Arterial splanchnic thrombosis*	40 (16,9)	37 (27,2)	3 (3,0)
Venous splanchnic thrombosis*	18 (7,6)	15 (11)	3 (3,0)
Prior venous thromboembolism†	33 (14,0)	22 (16,2)	11 (11,0)
Atrial fibrillation*	14 (5,9)	13 (9,6)	1 (1,0)
Known HIV seropositivity	2 (0,8)	0 (0)	2 (2,0)

\*The difference between the groups of patients receiving or not anticoagulants at HPN onset is statistically different. † Venous thromboembolism encompasses deep venous thrombosis and pulmonary embolism.

Abbreviations: HPN, home parenteral nutrition; ACS, acute coronary syndrome; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range.

**Table 2. Characteristics of anticoagulant treatment during home parenteral nutrition**

All patients on HPN, n.	236
<b>Anticoagulation (observation period), n. (%)</b>	
Before PN onset	52 (22)
At PN onset	136 (57,6)
Before first venous thrombosis	162 (68,6)
At any time during HPN administration	181 (76,7)
<b>Starting dose, n (%)</b>	
Prophylactic	59 (36,4)
Therapeutic	101 (62,3)
Unknown	2 (1,3)
<b>Anticoagulant drugs, n. (%)</b>	
Unfractionated heparin	6 (3,3)
LMWH (all exposures)	160 (88,4)
Long-term LMWH only	69 (38,1)
Fondaparinux	2 (1,1)
Vitamin K-antagonist	97 (53,6)
>2 vitamin K-antagonists	18 (9,9)
Intravenous warfarin	17 (9,4)
Acenocumarol	76 (42,0)
Phenprocumon	26 (14,4)
Rivaroxaban	1 (0,6)
Danaparoid	1 (0,6)

Total follow-up time in 181 patients exposed to anticoagulants was 452,4 patient-years.  
Abbreviations: (H)PN, (home) parenteral nutrition; LMWH, low-molecular-weight heparin.

**Table 3. Venous thromboembolic complications during home parenteral nutrition**

	All patients	Exposed to anticoagulant drugs*	Not exposed to anticoagulant drugs*
N. of patients	236	162	124
Patient-years	509,7	306,7	203,0
Years of FUP, median (IQR)	1,1 (0,6-2,8)	0,9 (0,4-2,2)	0,8 (0,4-1,9)
N. of events	58	31	27
Prevalence, % (95%CI)	24,6 (19,5-30,4)	19,1 (13,8-25,9)	21,8 (15,4-29,8)
Incidence in the first year after HPN onset, % (95%CI)	14,2 (9,3-20,8)	14,1 (7,9-23,2)	14,4 (7,2-25,7)
Incidence after year 1, % (95%CI)	9,8 (6,8-13,7)	8,0 (4,6-13,0)	12,6 (7,2-20,5)
CRT, n. (%)	42 (72,4)	22 (71,0)	20 (74,1)
Venous thromboembolism, n. (%)	11 (19,0)	6 (19,4)	5 (18,5)
CRT-associated PE, n. (%)	5 (8,6)	3 (9,7)	2 (7,4)

Prevalence is calculated as the proportion of patients with first venous thrombosis. Annual incidence is calculated as the number of first venous thromboembolic events per 100 patient-years. Venous thromboembolism encompasses deep venous thrombosis and pulmonary embolism not associated with catheter-related thrombosis.

\* Fifty patients were switched from no anticoagulant to anticoagulant or vice-versa: therefore, their observation times have been included in both groups.  
Abbreviations: HPN, home parenteral nutrition; IQR, interquartile range; 95%CI, 95% Confidence Interval; HPN, home parenteral nutrition; CRT, catheter-related thrombosis; PE, pulmonary embolism; FUP, follow up period.

**Table 4. Association between anticoagulation or potential risk factors and first venous thrombosis during home parenteral nutrition**

Variable	Adjusted Hazard Ratio	95% Confidence Interval
Age (per unit increase)	1,01	0,98-1,03
Male sex	0,57	0,28-1,14
Anticoagulation	0,72	0,36-1,44
Prior thrombosis*	2,22	1,06-4,64
Cancer†	1,02	0,48-2,16
Bowel length (>150 cm)	1,54	0,69-3,45
Inflammatory bowel diseases	1,01	0,46-2,22

Covariates of interest were entered in one step into a parsimonious Cox regression model. First venous thrombosis served as dependent variable. Univariate analysis is provided as Supplementary Material (Table A). Data regarding the length of remaining bowel were missing in 27 patients and were replaced using multiple imputation (regression method).

\*Prior thrombotic events encompass deep venous thrombosis, pulmonary embolism and arterial/venous splanchnic thromboses. †Cancer has been defined as active cancer, chemotherapy treatment ongoing, or a diagnosis of cancer in the prior 5 years from parenteral nutrition onset.

**Table 5. Major bleeding events during home parenteral nutrition**

	Total	Exposed to anticoagulant drugs	Not exposed to anticoagulant drugs
N. of patients	236	181	127
Patient-years*	643,1	419,4	223,7
N. of events	22	18	4
Prevalence, % (95%CI)	9,2 (6,2-13,7)	9,9 (6,4-15,2)	3,1 (1,2-7,8)
Annual incidence, % (95%CI)	3,4 (2,1-5,2)	4,3 (2,5-6,8)	1,8 (0,5-4,6)

Annual incidence (95%CI: 95% Confidence Interval) is expressed as the number of first major bleeding events per 100 patient-years.

\*Fifty patients were switched from no anticoagulant to anticoagulant or vice-versa: therefore, observation times have been included in both groups.

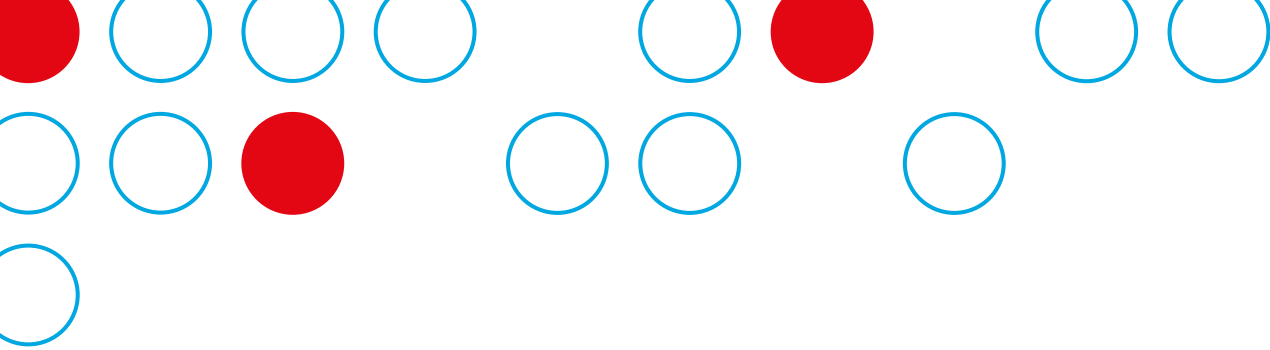
## Discussion

Patients on HPN have a significant risk of both VT and major bleeding. In this large cohort of 236 patients on long-term HPN, the absolute annual incidence of first objectively diagnosed VT was 11,4%. Most of the events were related to the presence of a central venous catheter (isolated CRT, 72,4%; CRT-associated PE, 8,6% of events) and complicated by vena cava syndrome in 20,7% of cases (5,1% of the entire cohort). The overall annual rate of major bleeding was 4,3% and 1,8% in patients on and off anticoagulants, respectively.

Our data suggest a modest reduction of first VT in patients receiving anticoagulation, but this was statistically not significant (adjusted HR, 0,72; 95% CI, 0,36–1,44). However, the sample size is too small to draw definite conclusions on efficacy of the intervention. As expected, most of the documented events were CRTs and it is known that the efficacy of anticoagulants for prevention of CRT is less than that seen in other clinical settings<sup>14, 31, 32</sup>. A recent Cochrane meta-analysis of randomized

trials in cancer patients with a central venous catheter found that prophylactic-dose heparin was associated with a reduction in symptomatic CRT (risk ratio, 0,48; 95% CI, 0,27–0,86) when compared with no heparin, and a similar but non-significant risk ratio of 0,51 (95% CI, 0,21–1,22) for vitamin K-antagonists<sup>33</sup>. Moreover, a meta-analysis of 15 trials of patients with central venous access showed a significant risk reduction in CRT rate associated with the administration of any type of anticoagulant<sup>32</sup>.

In our cohort, the annual incidence of recurrent VT events increased to 13,7% after first VT and to 24,5% after second VT. The observed increased risk of recurrent CRT could be explained by subsequent catheter placement in more thrombogenic sites (i.e. femoral or deep abdominal veins) if neck veins were not suitable after thrombotic or infectious complications<sup>31, 34</sup> or by first (catheter-related) venous thrombosis possibly representing an additive risk factor in the individual patient for the development of recurrent VT. This suggests that thrombotic events that occurred before



HPN onset are relevant risk factors for the development of first VT during HPN (adjusted HR, 2.22).

The observed rate of major bleeding was 2.4-fold increased during any-dose anticoagulant treatments (95% CI, 0.9–8.3) and three fatal bleedings out of 18 events were recorded during anticoagulation. A relevant proportion of major bleeding events were abdominal (54.5%), of which eight were gastrointestinal (36.4%). No recent data on HPN patients are available for a meaningful comparison. The annual rate of major bleeding in patients on HPN receiving any-dose anticoagulants (4.3/100 py; 95% CI, 2.5–6.8/100 py) seems comparable to what is observed in patients receiving therapeutic-dose oral anticoagulants for atrial fibrillation<sup>35</sup>, especially given that the rate of major bleeding in HPN patients off anticoagulants was not negligible (1.8/100 py; 95% CI, 0.5–4.6/100 py) and related to the baseline co-morbidities.

The proportion of patients developing vena cava syndrome is comparable to that from the sole study that evaluated it in a mixed-age cohort of 527 PN patients treated between 1973 and 1991 (overall proportion, 4%; annual incidence, 2%)<sup>36</sup>. In our cohort, one patient with recurrent thrombotic events and vena cava syndrome underwent intestinal transplantation because of the loss of available vascular access.

The other secondary outcomes have never been explored within a cohort of HPN patients: the proportion of acutely diagnosed heparin-induced thrombocytopenia was less than 1% per heparin treatment and is comparable to data from the literature in other subgroups of patients<sup>37</sup>. Heparin hypersensitivity represented a reason for discontinuation and switch to another drug compound in 2.5% of patients treated (95% CI, 1.0–6.3%)<sup>25</sup>.

## References

1. Vassilyadi F, Panteliadou AK, Panteliadis C. Hallmarks in the history of enteral and parenteral nutrition: from antiquity to the 20th century. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 209–217.
2. Ugur A, Marshdeh BH, Gottschalck I, et al. Home parenteral nutrition in Denmark in the period from 1996 to 2001. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 401–407.
3. Bakker H, Bozzetti F, Staun M, et al. Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997 ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. *Clin Nutr* 1999; 18: 135–140.
4. Gentile A, Petit L, Masson F, et al. Subclavian central venous catheter-related thrombosis in trauma patients: incidence, risk factors and influence of polyurethane type. *Crit Care* 2013; 17: R103.
5. Berea-Baltierra R, Rivas-Ruiz R, Vela-Martinez E, et al. Risk factors for subclavian vein thrombosis in cancer patients with total parenteral nutrition. *J Clin Med Res* 2014; 6: 345–353.
6. Koksoy C, Kuzu A, Erden I, Akkaya A. The risk factors in central venous catheter-related thrombosis. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 796–798.
7. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2016; 35: 247–307.
8. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, et al. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review of global practices. *Clin Nutr* 2012; 31: 602–608.
9. SINPE. Complicanze degli accessi venosi centrali per Nutrizione Parenterale. *Riv Ital Nutr Parenter Enter* 2002; 5: 29–33.
10. National Collaborating Centre for Acute Care - NICE Clinical Guideline. Nutrition Support for Adults Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. 2006: Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32/resources/guidancenutrition-support-in-adults-pdf> 2015.
11. Gillanders L, Angstmann K, Ball P, et al. AuSPEN clinical practice guideline for home parenteral nutrition patients in Australia and New Zealand. *Nutrition* 2008; 24: 998–1012.
12. Koletzko B, Jauch KW, Verwied-Jorky S, Krohn K, Mittal R. Guidelines on Parenteral Nutrition from the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) – overview. *Ger Med Sci* 2009; 7: Doc27.

Our study has several limitations, starting from the retrospective study design and likely presence of residual confounders. Confounding of indication for anticoagulation was only partially minimized by adjusting for relevant covariates. Anticoagulation was erratic in several patients, who were often switched among anticoagulants. Therefore, our findings cannot apply to a specific class of drugs or dosage. Another limitation of our study regards the lack of information on the type, the number and the site of central venous access.

The present study is the first focusing entirely on the burden of thromboembolic and bleeding complications in patients on HPN in relation to anticoagulant treatment. Some recent studies reported the rate of CRT in HPN, but only three of them included symptomatic objectively diagnosed events (2.2 to 4.5/100 py)<sup>38–40</sup>. Nevertheless, the role of anticoagulants in thrombosis prevention in HPN patients has been poorly or not investigated over the past two decades. As a consequence, current HPN-focused guidelines are necessarily based on very old studies, which showed much higher rates of CRT<sup>7–13, 30</sup>. Consistently, we showed a decreasing trend in the rate of first early VT over the past 15 years, which may be explained by changes in catheter type and improved strategies for HPN patient selection and management.

## Conclusions

Our study shows that patients on HPN have a significant risk of both thrombosis and major bleeding events of about 10% and 4% per year of anticoagulation, respectively. Prior thrombosis is associated with future VT events. Concerns regarding a baseline increased risk of major bleeding in this patient population, especially gastrointestinal or involving abdominal organs, exist. ●

- 
13. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:13A–138SA.
  14. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, et al. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 796–800.
  15. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S–e494S.
  16. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 71–80.
  17. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e195S–e226S.
  18. Duerksen DR, Ahmad A, Doweiko J, et al. Risk of symptomatic central venous thrombotic complications in AIDS patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20: 302–305.
  19. Veerabagu MP, Tuttle-Newhall J, Maliakkal R, et al. Warfarin and reduced central venous thrombosis in home total parenteral nutrition patients. *Nutrition* 1995; 11: 142–144.
  20. Bern MM, Bothe A Jr, Bistran B, et al. Prophylaxis against central vein thrombosis with low-dose warfarin. *Surgery* 1986; 99: 216–221.
  21. Lehman ME, Kolb KW, Barnhart GR, et al. Warfarin absorption in a patient with short-bowel syndrome. *Clin Pharm* 1985; 4: 325–326.
  22. Mitchell JF, Maas LC, Barger RC, Geizayd EA. Successful oral anticoagulant therapy in a patient with short bowel syndrome. *Am J Hosp Pharm* 1977; 34: 171–172.
  23. Kearns PJ Jr, O'Reilly RA. Bioavailability of warfarin in a patient with severe short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 100–101.
  24. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467–479.
  25. Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ, Boehncke WH. Heparin-induced skin lesions. *Lancet* 2012; 380: 1867–1879.
  26. von Elm EE, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370: 1453–1457.
  27. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692–694.
  28. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 202–204.
  29. Shintani AK, Girard TD, Eden SK, et al. Immortal time bias in critical care research: application of time-varying Cox regression for observational cohort studies. *Crit Care Med* 2009; 37: 2939–2945.
  30. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009; 28: 365–377.
  31. Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 638–644.
  32. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 901–913.
  33. Akl EA, Ramly EP, Kahale LA, et al. Anticoagulation for people with cancer central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD006468.
  34. Parienti JJ, Mongardon N, Megarbane B, et al. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *N Engl J Med* 2015; 373: 1220–1229.
  35. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 997–1011.
  36. Buchman AL, Misra S, Moukarzel A, Ament ME. Catheter thrombosis and superior/inferior vena cava syndrome are rare complications of long term parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1994; 13: 356–360.
  37. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e495S–e530S.
  38. Cotogni P, Pittiruti M, Barbero C, et al. Catheter-related complications in cancer patients on home parenteral nutrition: a prospective study of over 51,000 catheter days. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 375–383.
  39. Cuerda C, Joly F, Corcos O, et al. Prospective study of catheter-related central vein thrombosis in home parenteral nutrition patients with benign disease using serial venous Doppler ultrasound. *Clin Nutr* 2016; 35: 153–157.
  40. Higuera I, Garcia-Peris P, Cambor M, et al. Outcomes of a general hospital-based home parenteral nutrition (HPN) program; report of our experience from a 26-year period. *Nutr Hosp* 2014; 30: 359–365.



## Samenvattingen presentaties Applicatiecursus 2016

Op 4 november en 1 december is de jaarlijkse Applicatiecursus gehouden. Circa 100 doseerartsen hebben de cursus gevolgd. Op de volgende pagina's is van een aantal presentaties een korte samenvatting opgenomen. De presentaties zijn te vinden op het besloten gedeelte van de FNT-website.



## Overbrugging antistollingstherapie in de dagelijkse praktijk.



**Eric Dubois, cardioloog,  
Erasmus Medisch Centrum,  
Rotterdam**

Afgelopen jaar is de richtlijn Antitrombotisch Beleid verschenen. In deze richtlijn is uiteraard ruim aandacht besteed aan de introductie van directe orale anticoagulantia (DOACs). De

nieuwe richtlijn bevat praktische handvaten als het gaat om het antistollingsbeleid bij patiënten die antistolling gebruik en een ingreep moeten ondergaan (al dan niet electief).

Voor Vitamine K -antagonisten (VKA) geldt dat voor elke ingreep een afweging wordt gemaakt tussen het bleedingsrisico en het tromboserisico. In de richtlijn wordt onderscheid gemaakt tussen een hoog en laag bleedingsrisico en een klinisch niet-significant bleedingsrisico (voor meer onderscheid is geen wetenschappelijk bewijs). Op grond van het risicoprofiel van

patiënt en soort ingreep zijn praktische maatregelen terug te vinden in de richtlijn. Belangrijke ontwikkelingen hieromtrent zijn de ingrepen met een klinisch niet-significant bloedingsrisico waarbij de antistolling niet hoeft te worden gestaakt. Tenslotte worden ook expliciet de ingrepen aan devices zoals pace-makers en defibrillatoren genoemd, die ondanks hun hoge bloedingsrisico kunnen worden verricht onder antistolling bij een INR < 3.0; hierover zijn de afgelopen jaren meerdere studies gepubliceerd. Bij een patiënt die op basis van het bloedingsrisico van de ingreep moet stoppen met de VKA bepaalt het tromboserisico de indicatie voor overbruggen; bij een hoog

tromboserisico is overbruggen aangewezen, bij een laag risico niet. Voor het bepalen van dit tromboserisico zijn handzame tabellen opgenomen in de richtlijn (**tabel 1 en 2**).

Voor de DOACs geldt ook hier dat rondom een ingreep een afweging wordt gemaakt tussen tromboserisico en bloedingsrisico. Gezien de halfwaardetijd van deze middelen is overbrugging in het kader van therapeutische antistolling niet nodig. Perioperatief is het bij het gebruik van DOACs vooral belangrijk om de nierfunctie te bepalen zodat kan worden vastgesteld hoeveel uur voor de ingreep de DOAC moet worden gestaakt. ●

**Tabel 1. Arterieel trombo-embolie risico**

Risico	Jaarlijks risico	Klinische status
Hoog	>10%	geïsoleerd atriumfibrilleren, zonder klepgebrek, CHA2DS2-VASC: 8-9
		geïsoleerd atriumfibrilleren met reumatische hartziekte
		atriumfibrilleren met MHV of recent (<6 maanden) herseninfarct /TIA ongeacht de CHA2DS2-VASC-score
		MHV in mitraalpositie
		hartklepprothese recent geplaatst (<3 maanden)
		hartklepprothese met extra risicofactor
		MHV oud model: caged ball, tilting disc (Starr-Edwards, Björk Shiley)
Laag	<10%	intracardiale trombus
		geïsoleerd atriumfibrilleren, CHA2DS2-VASC: 0-7
		MHV in aortapositie zonder extra risicofactoren*
		Recidiverend TIA/herseninfarct zonder cardiale emboliebron
		eenmalig TIA/herseninfarct

\*Risicofactoren zijn: atriumfibrilleren, linkerventrikel ejectionfracctie < 35%, voorgeschiedenis van tromboembolie.

Afkortingen:

MHV: mechanical heart valve

TIA: transient ischemic attack

**Tabel 2. Risico Veneuze trombo-embolie**

1 maand Risico	Klinische status
Hoog (>10%)	< 3 maanden na eerste VTE
	< 3 maanden na recidiverende idiopathische VTE
Laag (<10%)	≥ 3 maand na eerste VTE
	≥ 3 maanden na recidiverende idiopathische VTE

## Voorspellers van nabloedingen bij tandheelkundige ingrepen in patiënten op vitamine K-antagonisten



**Jossi Biedermann,**  
**STAR-Medisch Diagnostisch Centrum**  
**(STAR-MDC) / Erasmus MC.**

Patiënten op vitamine K-antagonisten (VKA) moeten regelmatig kleine operaties ondergaan zoals tandheelkundige ingrepen. Het bloedingsrisico na dergelijke ingrepen is hoger in VKA gebruikers vergeleken met niet VKA-gebruikers.

De Nederlandse richtlijn van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) maakt onderscheid tussen tandheelkundige ingrepen met een laag en hoog bloedingsrisico en ook het perioperatieve beleid moet hierop aangepast worden volgens deze richtlijn. Wij hebben het perioperatieve beleid en het risico op nabloedingen recent geanalyseerd in trombosediens patiënten van STAR-MDC die een tandheelkundige ingreep ondergingen tussen 2013 en 2015. In totaal werden 2329 tandheelkundige procedures in 1845 patiënten geanalyseerd. Van deze ingrepen werden er 2004 (86%) als laag-risico en 325 (14%) als hoog-risico ingrepen beschouwd volgens de ACTA richtlijn. Het risico op een nabloeding na hoog-risico ingrepen was bijna twee keer zo hoog als dat van laag-risico ingrepen (6,5 vs. 3,8%). Bij laag-

risico ingrepen was het continueren van VKA behandeling in combinatie met tranexaminezuur mondspoeling geassocieerd met een lager bloedingsrisico ten opzichte van VKA continueren zonder mondspoeling of het staken van VKA behandeling met overbrugging met laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH). Tevens was het risico bij continueren met mondspoeling niet verhoogd ten opzichte van het staken van VKA behandeling.

Voor hoog-risico ingrepen was het risico op een nabloeding hoger als de behandeling met VKA gecontinueerd werd ten opzichte van tijdelijke VKA onderbreking. Multivariate analyse toonde aan dat de sterkste voorspellers voor een nabloeding gerelateerd waren aan het perioperatieve beleid, zoals een therapeutische INR voor de ingreep en de blootstelling aan interacterende middelen zoals NSAIDs en trombocytenaggregatieremmers. ●

### Laag-risico ingrepen

Extractie 1-3 elementen  
Implantatie 1-3 elementen  
Gebitsreiniging  
Wortelkanaalbehandeling  
Abcesincisie  
Tandrestoratie  
Apexresectie  
Parodontale flap operatie

### Hoog-risico ingrepen

Extractie >3 elementen  
implantatie >3 elementen  
Orthognatische chirurgie

## Trombolyse bij CVA



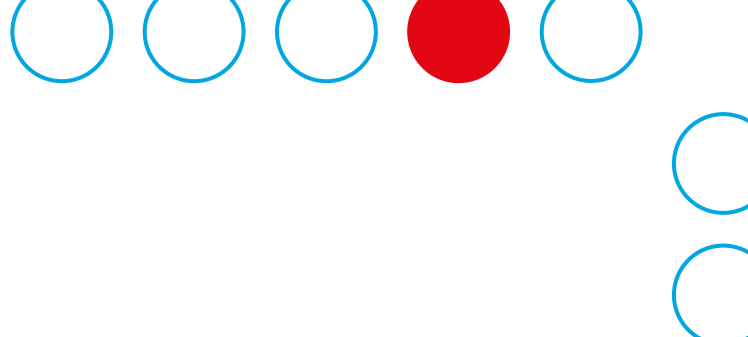
**Paula Janssen, neuroloog,**  
**Erasmus Medisch Centrum**  
**Rotterdam**

Bij een herseninfarct is er sprake van een verminderde doorbloeding van de hersenen. Dit kan leiden tot cerebrale schade en dus functieverlies. Eerst verliezen neuronen hun elektrische activiteit, en als de door-

bloedingsstoornis ernstig en lang genoeg is, gaan neuronen definitief verloren. Het hersenweefsel in de acute fase van een herseninfarct wat nog omkeerbare schade bevat, noemen we de penumbra. Dit hersenweefsel is een target voor behandelingen in de acute fase.

Intraveneuze trombolyse met alteplase wordt sinds 1995 toegepast bij patiënten met een herseninfarct (NINDS trial). Vanaf 2008 is het behandelwindow gesteld op maximaal 4,5 uur na ontstaan van de klachten (ECASS III trial). Hoe sneller de intraveneuze trombolyse start, hoe groter de kans op goed functioneren. Een groot deel van de patiënten heeft echter een contra-indicatie voor intraveneuze trombolyse of hier onvoldoende baat bij. Contra-indicaties zijn bijvoorbeeld gebruik van vitamine K-antagonisten met een INR van >1,7, gebruik van DOAC's met nog aantoonbare stollingsactiviteit of therapeutische antistolling met heparine met verlengde APTT.

Sinds eind 2014 is de endovasculaire behandeling, bestaande uit intra-arteriële trombolyse en/of trombectomie standaardbehandeling bij herseninfarct patiënten met een bewezen afsluiting van een grote intracraniale arterie en de mogelijkheid



om binnen zes uur na ontstaan van de klachten de behandeling te starten. Gebruik van anticoagulantia is hiervoor geen contra-indicatie. De MR CLEAN trial toonde een kans op goed functioneren na drie maanden van 33% in de behandelgroep versus 19% in de controlegroep. Een meta-analyse van de MR CLEAN trial en vier andere grote endovasculaire stroke trials (HERMES collaboration), waarbij in de vier andere trials meer patiëntselectie had plaatsgevonden, toonde zelfs een kans op goed functioneren na drie maanden van 46% in de behandelgroep, versus 26,5% in de controlegroep. Verbetering van de

logistiek rondom de acute stroke zorg zal hopelijk leiden tot een nog beter behandelresultaat.

In de huidige praktijk wordt bij een acuut herseninfarct, indien mogelijk, eerst gestart met intraveneuze trombolysie, met aansluitend indien mogelijk intra-arteriële behandeling.

Time is brain! ●

## Risicofactoren voor recidief VTE

**Jasmijn Timp,**  
**Leids Universitair Medisch Centrum**

Na de initiële behandelperiode voor een eerste veneuze trombose dient een eventuele verlenging van de behandeling ter preventie van een recidief event. De keuze om de behandeling wel of niet door te zetten is moeilijk voor zowel de behandelend arts als de patiënt. Het levenslange risico op recidief veneuze trombose bij stoppen met behandeling is hoog, evenals het risico op bloedingen bij continueren van de behandeling. Voor iedere individuele patiënt moet diens risico op een recidief trombose of een ernstige bloeding worden afgewogen.

Een aantal risicofactoren of voorspellende factoren voor recidief veneuze trombose zijn beschreven. Deze factoren hebben op zichzelf niet voldoende power om patiënten in te delen in een hoog of laag risico. De huidige richtlijnen voor de duur van behandeling met antistollingsmiddelen na een eerste veneuze trombose zijn bijvoorbeeld gebaseerd op een indeling in patiënten met een eerste uitgelokte of onuitgelokte trombose. Wij zien in de MEGA follow-up studie echter dat het recidiefrisico in deze twee groepen patiënten verder gestratificeerd kan worden (1% – 6,5% per jaar in de uitgelokte trombose-groep versus 2% - 7% in de onuitgelokte trombose-groep). Uit onze resultaten blijkt dat specifieke groepen patiënten met een uitgelokte trombose mogelijk baat hebben bij een langere behandeling dan de voorgeschreven drie maanden, en specifieke groepen patiënten met een onuitgelokte trombose hebben mogelijk baat bij een kortere behandeling dan voorgeschreven.

Een prognostisch model, dat een combinatie van risicofactoren of voorspellers van recidief trombose meeneemt, kan het individuele risico voor patiënten verder verfijnen. De HERDOO2 score, het Vienna predictiemodel en de DASH score zijn bekende

predictiemodellen voor recidief veneuze trombose welke in eerste instantie redelijk lijken te presteren. Deze modellen richten zich op patiënten met een onuitgelokte trombose. In de MEGA follow-up studie hebben wij de drie modellen extern gevalideerd, om te zien of de modellen ook valide zijn in een andere groep patiënten dan in de populatie waarop het model ontwikkeld is. Wij concludeerden dat de voorspellende waarde van de huidige predictiemodellen voor recidief veneuze trombose suboptimaal is. De voorspellende waarde van de modellen was minder in ons cohort patiënten dan in de cohorten waarin de modellen ontwikkeld waren. Verder hing de voorspellende waarde sterk af van de definitie van onuitgelokte trombose die gehanteerd werd.

Een nieuw prognostisch model zou moeten voortborduren op het werk dat al gedaan is, en er zou gekeken moeten worden of het toevoegen van additionele voorspellende factoren de prestaties van de modellen kan vergroten. De huidige modellen richten zich op patiënten met een onuitgelokte eerste trombose. We hebben echter gezien dat ook in de groep patiënten met een uitgelokte trombose het risico nog verder gestratificeerd kan worden. Bovendien is er geen standaarddefinitie voor een uitgelokte of onuitgelokte trombose, wat consequenties heeft voor de prestaties van de huidige modellen. Op dit moment werken wij aan een nieuw predictiemodel voor recidief veneuze trombose voor alle patiënten met een eerste veneuze trombose, waarin we de kennis van de huidige modellen willen combineren met nieuwe factoren. ●

*Naschrift van de redactie: in Tromnibus nummer 2 van 2016 heeft een uitgebreid artikel van Jasmijn Timp over dit onderwerp gestaan (pagina 2-4)*



## De invloed van additionele risicofactoren op trombose tijdens pilgebruik



**Liesbeth van Vlijmen,**  
**Universitair Medisch Centrum**  
**Groningen**

Het is bekend dat gebruik van orale gecombineerde anticonceptiva (OACs), beter bekend als de 'Pil' geassocieerd is met veneuze trombose. Het betreft echter een zeer zeldzame bijwerking.

Het risico op trombose kan echter toenemen wanneer naast pilgebruik ook sprake is van andere risicofactoren op trombose, zoals een trombofiele afwijking of een positieve familie anamnese.

De belangrijkste conclusies van dit proefschrift zijn dat bij vrouwen met ernstige trombofiele afwijkingen (antitrombine-, proteïne C-, of proteïne S deficiëntie) pilgebruik sterk moet worden afgeraden. Bij een milde trombofiele afwijking (factor V Leiden of protrombine G20210A mutatie) wordt geadviseerd om in plaats van het strikt contra-indiceren van pilgebruik, deze vrouwen uitleg te geven over alle beschikbare anticonceptiemethoden, inclusief een OAC, waarbij het tromboserisico, het

risico op onbedoelde zwangerschap en eventuele andere aanwezige extra risico's op trombose, worden besproken. Zo kunnen deze vrouwen een geïnformeerde keuze maken wat betreft de meest geschikte anticonceptiemethode.

Daarnaast is een positieve 1e graad familieanamnese afkomstig van een moeder of zus met een trombose tijdens pilgebruik of zwangerschap mogelijk ook een extra risico waar men rekening mee moet houden.

Het vooraf voorspellen wie een pilgerelateerde trombose zal ontwikkelen blijft echter lastig; wel liet een cohort van vrouwen met pilgerelateerde trombose zien dat het merendeel naast pilgebruik ook andere risicofactoren had, met name trombofilie, positieve familieanamnese en obesitas werden in een hoog percentage gemeld. Het recidiefrisico op trombose in deze vrouwen was zeer laag wanneer verder pilgebruik werd gestopt en tromboseprofylaxe werd gegeven tijdens de zwangerschap. ●

*Naschrift van de redactie: in Tromnibus nummer 2 van 2016 heeft een uitgebreid artikel van Liesbeth van Vlijmen over dit onderwerp gestaan (pagina 5-9)*





## Antistolling bij zwangeren met en zonder mechanische hartklep



**Ingrid Bistervels,**  
arts onderzoeker Vasculaire  
Geneeskunde AMC

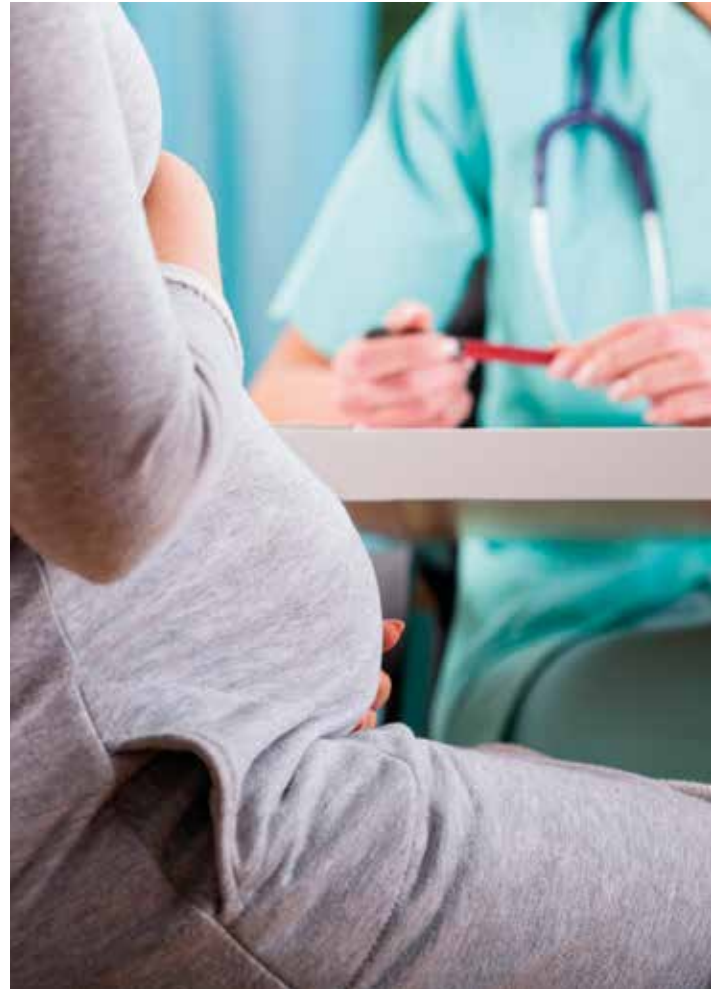
Elke vrouw heeft in de zwangerschap een vijfmaal verhoogd risico op het krijgen van een trombose. Dit risico is verhoogd omdat i) de stollingsfactoren in de zwangerschap verhoogd zijn, ii) door een toegenomen bloed-

volume en druk van de uterus op de iliacaal vaten er meer veneuze stase is, en iii) er na kunstverlossing of keizersnede schade aan de bloedvaten optreedt. 1-2 per 1000 zwangerschappen wordt gecompliceerd door veneuze trombo-embolie (VTE), met evenveel events in de zwangerschap als in de eerste zes weken van de kraamperiode. Het absolute dagelijks risico op VTE is in de postpartum periode dus hoger en dit wordt meegenomen in de beslissing of een vrouw wel of geen tromboprofylaxe moet krijgen.

Tromboprofylaxe middels laag moleculair gewicht heparine (LMWH) is geïndiceerd bij vrouwen die zelf eerder een trombose doormaakten. De aanwezige risicofactoren tijdens deze eerdere trombose bepalen of er alleen postpartum of ook antepartum tromboprofylaxe gebruikt moet worden: alleen wanneer een majeure risicofactor de enige risicofactor was ten tijde van de voorgaande trombose, wordt postpartum tromboprofylaxe als voldoende geacht. In alle andere gevallen dient er ook antepartum tromboprofylaxe gegeven te worden. De juiste dosering profylaxe wordt momenteel onderzocht in de Highlow studie (NL 40326.018.12)

Vrouwen die zelf geen trombose doormaakten, maar die wel bekend zijn met trombofilie en een positieve familieanamnese hebben, wordt in de meeste gevallen geadviseerd postpartum profylaxe te gebruiken. Er bestaat geen indicatie voor tromboprofylaxe in het geval van een positieve familieanamnese maar geen vastgestelde trombofilie, noch bij vrouwen met trombofilie zonder eerstegraadsfamilieid met trombose.

Indien er een trombose tijdens de zwangerschap optreedt, dient deze behandeld te worden met therapeutische dosering LMWH, daar vitamine K-antagonisten (VKA) en directe anticoagulantia (DOACs) niet veilig zijn in de zwangerschap. De behandelduur is minimaal drie maanden, maar tenminste tot en met zes weken postpartum.



Over de behandeling van zwangere vrouwen met mechanische hartkleppen is bekend dat VKA effectiever is dan LMWH. De arts zal samen met patiënte het maternale risico op een cerebrovasculair incident tegen het risico op embryopathie en foetale bloedingen bij VKA gebruik (5-6% en mogelijk dosisafhankelijk) moeten afwegen. Richtlijnen adviseren om VKA te continueren, eventueel kan in de 6e tot 12e week LMWH gegeven worden omdat in deze periode de kraakbeen- en botformatie plaatsvindt.

Alle coagulantia tijdens de zwangerschap zullen ten tijde van de baring kortdurend onderbroken moeten worden om het risico op bloeding te verkleinen. ●



Merry Christmas  
& Happy New Year!

## Colofon

Redactie: drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer  
J. Biedermann, arts-onderzoeker Star-MDC en Erasmus MC ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus trombosedienst Medlon BV ● 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 ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN  
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor Tromnibus 1-2017 is vrijdag 31 maart 2017 ● ISSN: 1380-2232

---