

trombose en antistolling



47^E JAARGANG • NUMMER 1 • 2019



Voorwoord

De lente is volop in gang. Het woord 'lente' is een oude afleiding van 'lang' en heeft betrekking op het lengen van de dagen. De redactie hoopt dat u tijdens een van die langer wordende dagen de gelegenheid hebt om de inhoud van dit eerste nummer van 2019 van het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling te lezen. Daar is alle aanleiding toe, want er staan interessante artikelen in.

We beginnen deze editie met een artikel waarin Nanne Croles de belangrijkste bevindingen uit zijn proefschrift "The role of antithrombin in venous and arterial thrombosis" deelt met de lezers van dit tijdschrift. De promotie vond plaats op 27 november 2018 aan de Erasmus Universiteit Rotterdam.

In het artikel 'Diagnostiek naar longembolie bij zwangere patiënten' doet Liselotte van der Pol verslag van de 'Artemis Studie', een onderzoek naar het gebruik van een zwangerschapsaangepast YEARS-algoritme in het management van zwangere patiënten met verdenking acute longembolie.

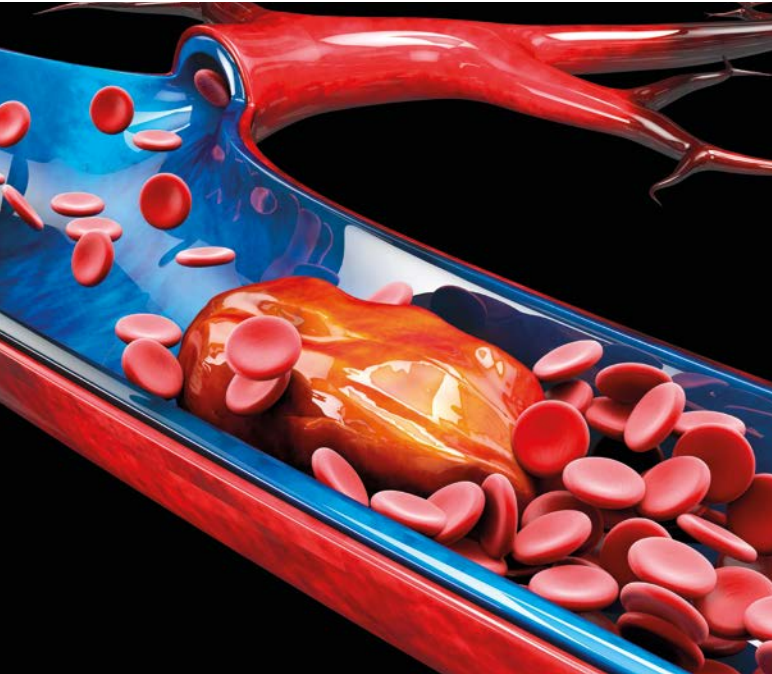
Maarten Beinema neemt u mee in een onderzoek naar een nieuw doseeralgoritme dat binnenkort van start gaat. De

resultaten van de periode waarin het algoritme zal worden gebruikt worden vergeleken met eenzelfde periode waarin de huidige algoritmes worden gebruikt. Daarbij wordt gekeken naar de Tijd in Therapeutische Range, het percentage wijzigingen door de doseerfunctionarissen en naar bloedingen en trombo-embolieën.

In het artikel 'Verruiming van periodieke controle van patiënten met antistolling die zelf INR meten' beoordeelt Melchior Nierman middels een retrospectief cohortonderzoek of het verantwoord is om stabiele patiënten die zelf INR meten, jaarlijks te controleren. Dit artikel is eerder gepubliceerd in het tijdschrift Laboratoriumgeneeskunde (nummer 4, pp. 48-58, september 2018, jaargang 1).

Het laatste deel van deze editie bevat een aantal korte samenvattingen van voordrachten en workshops die zijn gehouden tijdens de landelijke FNT-Nascholingsdag op zaterdag 13 april in Theater en Congres Orpheus in Apeldoorn. We hopen dat u deze editie met plezier en interesse zult lezen. **Wilt u zelf een bijdrage leveren voor de volgende editie vraag dan de auteursinstructies op via fnt@fnt.nl.**

inhoud



- 01 Voorwoord
- 02 "De rol van antitrombine in veneuze en arteriële trombose"
- 06 Diagnostiek naar longembolie bij zwangere patiënten
- 09 Onderzoek naar nieuw doseeralgoritme
- 10 Verruiming van periodieke controle van patiënten met antistolling die zelf INR meten
- 15 Fraxodi (19.000 IE/ml) wordt Fraxiparine Forte 19.000 IE/ml
- 16 **FNT-Nascholingsdag 2019**
 - 16 Belang van juiste informatie
 - 17 Zwangerschap(swens) en antistolling, wat nu?
 - 18 Herseninfarct en -bloeding
 - 19 Transmurale afspraken en tijd voor verbinding in de antistollingszorg
 - 20 Opfris AMTD
 - 20 'Innovatie, nu veranderen voor de toekomst?!'
 - 21 Overdracht van medicatiegegevens: blik op de toekomst
 - 22 De impact van de vingerprik op het contact met de patiënt
 - 23 Moeilijk instelbare patiënten

Samenvatting proefschrift "The role of antithrombin in venous and arterial thrombosis"

"De rol van antitrombine in veneuze en arteriële trombose"

F.N. Croles

Op 27 november 2018 is dhr. F. Nanne Croles gepromoveerd aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op het proefschrift "The role of antithrombin in venous and arterial thrombosis". Dit Rotterdams en Gronings proefschrift is geschreven onder supervisie van promotoren prof. dr. K. Meijer (UMCG) en prof. dr. F.W.G. Leebeek (Erasmus MC).

Introductie

Antitrombinedeficiëntie is een autosomaal dominante erfelijke afwijking die voor het eerst door Egeberg beschreven werd in 1965¹. Deze afwijking is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombose. Het hoofddoel van dit proefschrift was om inzicht te krijgen in hoe het risico op arteriële en veneuze trombose samenhangt met lage spiegels of deficiëntie van antitrombine. De belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift voor de dagelijkse praktijk zou ik graag delen met de lezers van het tijdschrift voor Trombose en Antistolling.

Hoe groot is de kans op een eerste veneuze trombose bij antitrombinedeficiëntie?

Om deze vraag te beantwoorden onderzochten we in Groningen een cohort met families waarin antitrombinedeficiëntie voorkomt, als onderdeel van de Groninger Antitrombine Studie (GRAS)², en verrichtten we een systematische review met Bayesiaanse meta-analyse. In de Groninger Antitrombine Studie vonden we bij familieleden van indexpatiënten een tromboserisico van 1,24% per jaar (95%CI 0,72-1,99%)².

In de systematische review met Bayesiaanse meta-analyse vonden we dat in mensen met antitrombinedeficiëntie het risico op veneuze trombose 14-maal verhoogd is in vergelijking met mensen zonder deze afwijking (OR 14,0, 95% Credible interval (CrI) 5,5-29,0)³. Het jaarlijks risico op een eerste trombose schatten we in op 1,2% per jaar (95%CrI: 0,8-1,7%). Dit risico was lager in retrospectieve cohort studies (1,0% per jaar (95%CrI 0,6-15%) dan in prospectieve studies (2,3% per jaar (95%CrI 0,2-6,5). Ter vergelijk: in mensen zonder antitrombinedeficiëntie, werd het jaarlijks risico berekend op 0,07% (95%CrI 0,01-0,14%). Het risico op trombose nam toe met de leeftijd in individuen met antitrombinedeficiëntie.



Bayesiaanse meta-analyse

Een toelichting in de wetenschap dat het niet eenvoudig is samen te vatten omdat deze vorm van statistiek hele andere uitgangspunten heeft dan de klassieke statistiek.

Klassieke meta-analyse gaat ervan uit dat er een exacte kans is, het betrouwbaarheidsinterval geeft daarin aan waar je de puntschatter van die exacte kans verwacht als je je onderzoek eindeloos zou herhalen. Vertaald in voetbaltermen: de kans dat Ajax van Tottenham wint is exact 50%. Als je de wedstrijd eindeloos over zou spelen zou je de kans ergens tussen de 25 en 75 procent inschatten. Dit is het 95% betrouwbaarheids-interval.

Bij Bayesiaanse analyse ga je uit van een kansverdeling, wat eigenlijk in onze medische realiteit veel logischer is. Kansen op succes hangen van veel zaken tegelijk af. In voetbaltermen, de kans dat Ajax van Tottenham wint schat ik in tussen de 25% en de 75%, het 95% geloofwaardig interval, waarbij ik de meest waarschijnlijke kans rond de 55% schat omdat ik verwacht dat Tadic speelt. Die 55% is dan de mediaan van de in dit geval wat scheve kansverdeling. Die kansverdeling wordt gemodelleerd op basis van beschikbare gegevens en logische aannames. Zo een aanname is bijvoorbeeld dat de kans tussen 0 en 100 procent moet zijn.

Het voordeel van Bayesiaanse methode is de mogelijkheid om absolute risico's te berekenen. Als ik je volgens klassieke methoden weet te vertellen dat de kans dat Ajax van Tottenham wint 4x zo groot is dan de kans dat Feyenoord wint van Tottenham heb je nog steeds geen idee hoe groot de kans is op winst. Als je nu Bayesiaanse netwerkanalyse gaat doen, kun je terwijl er nog nooit een wedstrijd Feyenoord/Tottenham is geweest op basis van de onderlinge uitslagen Ajax/Tottenham en Ajax/Feyenoord toch een uitspraak proberen te doen. Maar dat heb ik dus niet gedaan in mijn proefschrift.

Zijn er factoren die het risico op een eerste veneuze trombose beïnvloeden?

B-antitrombine

Antitrombine in het bloed bestaat uit twee isovormen: 90% α -antitrombine en 10% β -antitrombine⁴. Omdat het β -antitrombine een hogere affiniteit heeft voor heparine^{5,6} en beter bindt aan het endotheel⁷, onderzochten we in de Groningse patiëntenpopulatie of deze isovorm het tromboserisico beïnvloedt. In familieleden met een lage β -antitrombine activiteit was het jaarlijks risico op veneuze trombose 1,36% (95%CI:0,76-2,25%), in familieleden met een normale β -antitrombine activiteit was dat 0,79% (95%CI:0,10-2,77). Beta-antitrombine activiteit was niet geassocieerd met het

risico op eerste en veneuze trombose in antitrombinedeficiënte deelnemers aan het onderzoek².

Subtypes van antitrombinedeficiëntie

In de meta-analyse naar het effect van subtype van antitrombinedeficiëntie op tromboserisico vonden we dat type I antitrombinedeficiëntie met een hoger risico op een eerste veneuze trombose was geassocieerd dan type II³. Deze berekeningen werden echter sterk beïnvloed door selectie van indexpatiënten: met selectie van indexpatiënten was de OR 9,3 (95%CrI 0,0-30,9). Zonder selectie van indexpatiënten was de OR lager: 2,6 (95%CrI 0,0-19,5). Daarom kon geen duidelijke laag-risico vorm van antitrombinedeficiëntie worden vastgesteld.

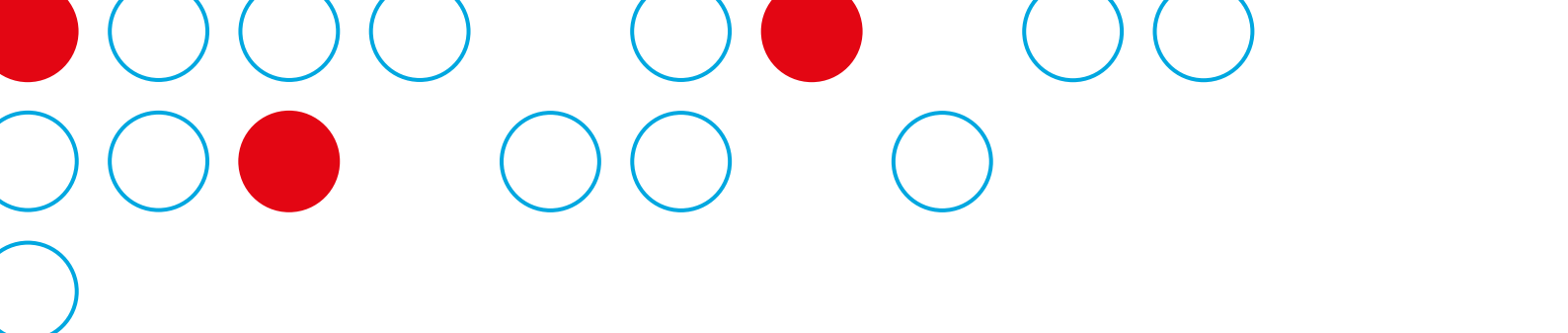
Mutaties

We onderzochten de moleculaire achtergrond van de antitrombinedeficiëntie van de 21 Nederlandse families in de Groninger Antitrombine Studie⁸. Daarbij hebben we ons gericht op het SERPINC1-gen, dat codeert voor het antitrombine-molecuul. We zochten naar mutaties door middel van het sequencen van alle zeven exonen van het SERPINC1 gen, de regulerende regio's van dit gen, en door middel van de multiplex 'ligation-dependent probe amplification' techniek. Daarmee werd in 86% van de families een veroorzakende SERPINC1 mutatie gevonden. Van de dertien mutaties die gevonden werden, waren er vijf niet eerder beschreven. Hieronder waren drie missense mutaties, één splice site variant, en één insertie. De mutaties konden niet aan een specifiek tromboserisico worden gekoppeld.

Hoe groot is de kans op een tweede veneuze trombose bij antitrombinedeficiëntie?

In de Groninger Antitrombine Studie vonden we dat de duur van de antistollingsbehandeling een grote invloed heeft op het jaarlijks recidief risico: met antistollingsbehandeling van beperkte duur was dat 10% (95%CI:2,1-29,2%), met langdurige antistollingsbehandeling was dat 1,5% (95%CI:0,2-5,4%), $p < 0,05$ ².

In de meta-analyse bestudeerden we in studies met patiënten populaties die deels kortdurend en deels langdurig behandeld werden met antistolling het risico op recidief trombose. Dit lijkt verhoogd in antitrombinedeficiënte patiënten die antistolling gebruiken (OR 2,1; de waarschijnlijkheid op een verhoogd risico was 88,4%)³. Bij de berekening van het jaarlijks absolute risico op een recidief veneuze trombose bij patiënten met veneuze trombose waarbij de antistolling gestopt was, vonden we aanzienlijk hogere recidief risico's bij antitrombinedeficiënte patiënten dan bij patiënten zonder antitrombinedeficiëntie: 8,8% vs 4,3%. De waarschijnlijkheid van een hoger risico in antitrombinedeficiënte patiënten was 95%. Het jaarlijks recidief



risico bij patiënten met langdurige antistolling was 2,6% in antitrombinedeficiënte patiënten en 0,7% in niet-antitrombinedeficiënte patiënten. We concludeerden dat gezien het hoge absolute risico op een recidief veneuze trombose, bij elke veneuze trombose bij antitrombinedeficiënte patiënten langdurige behandeling met antistolling moet worden overwogen.

Hoe goed werken heparines bij antitrombinedeficiëntie eigenlijk?

Heparines werken door activering van antitrombine. We rapporteren een studie naar de relatie tussen anti-Xa activiteit en antitrombine- en β -antitrombine activiteit in plasmamonsters waaraan ongefractioneerde heparine of laag-molecuulgewicht heparines (LMWH) was toegevoegd. In monsters van deelnemers met normaal antitrombine waren alle anti-Xa activiteit metingen op het verwachte niveau, terwijl dit maar bij 1/22 samples van antitrombinedeficiënte deelnemers zo was na toevoeging van ongefractioneerde heparine. Na toevoeging van LMWH aan de samples waren alle anti-Xa activiteit metingen op verwacht niveau bij de niet-antitrombinedeficiënten, en slechts 8/34 metingen op verwacht niveau bij antitrombinedeficiënten. De antitrombine activiteit was geassocieerd met de anti-Xa activiteit van ongefractioneerde heparine ($R=0,77$) en van LMWH ($R=0,66$). Mengproeven van normaal-pool plasma met antitrombinedeficiënt plasma toonden een duidelijke relatie tussen de antitrombine activiteit en de anti-Xa metingen: de anti-Xa activiteit nam af bij antitrombine activiteit onder de 100%. Derhalve zouden antitrombinedeficiënte patiënten onderbehandeld kunnen worden met standaarddoseringen van ongefractioneerde heparine of LMWH.

Zwangerschap, trombofilie en het risico op een eerste veneuze trombose

We hebben een systematische review en Bayesiaanse meta-analyse naar de invloed van trombofilie op het absolute risico op zwangerschapsgerelateerde veneuze trombose verricht⁹. Zesendertig studies werden in deze analyses geïncludeerd. Alle onderzochte trombofilieën bleken het risico op zwangerschapsgerelateerde veneuze trombose te verhogen. Trombofilieën met een hoog tromboserisico waren antitrombinedeficiëntie (antepartum: 7,3%, 95%CrI 1,8-15,6%; postpartum: 11,1%, 3,7-21,0%), proteïne C deficiëntie (antepartum: 3,2%, 0,6-8,2%; postpartum: 5,4%, 0,9-13,8%), proteïne S deficiëntie (antepartum: 0,9%, 0,0-3,7%; postpartum: 4,2%; 0,7-9,4%), en de homozygote factor V Leiden mutatie (antepartum: 2,8%, 0,0-8,6%; post partum: 2,8%, 0,0-8,8%). Van de overige trombofilieën (heterozygote protrombine G20210A mutatie, heterozygote factor V Leiden mutatie en gecombineerde heterozygotie van de protrombine G20210A en factor V Leiden mutatie) waren de absolute risico's op veneuze trombose van

de gecombineerde ante- en postpartum periode allen onder de 3%. Deze bevindingen verschilden behoorlijk van de ACCP richtlijnen uit 2012¹⁰, en van de landelijke richtlijn antitrombotisch beleid uit 2016¹¹. Daarom adviseren we de bovenstaande gegevens voor toekomstige richtlijnen te gebruiken. Internationale experts adviseren om trombose-profylaxe te geven bij een absoluut risico op veneuze trombose van $\geq 3\%$ per antepartum of postpartum periode¹². Daarom concludeerden wij dat bij vrouwen met antitrombine, proteïne C of proteïne S deficiëntie, of homozygote factor V Leiden mutaties het geven van tromboseprofylaxe moet worden overwogen in de postpartum en/of antepartum periode. Bij vrouwen met heterozygote protrombine G20210A mutatie, heterozygote factor V Leiden mutatie en gecombineerde heterozygote protrombine G20210A en factor V Leiden mutatie hoeft geen tromboseprofylaxe meer overwogen te worden op basis van deze afwijking en de familieanamnese.

Is er een relatie tussen antitrombine en arteriële trombose?

We onderzochten of antitrombine activiteit is geassocieerd met arteriële trombose¹³. Arteriële trombose, waaronder hartinfarcten en cerebrovasculaire trombose, is een multifactoriële ziekte, waarbij slagaderverkalking zich in verloop van tijd ontwikkelt tot plaques. Bij ruptuur van deze plaques wordt de bloedstolling geactiveerd, waarbij bloedstolsels bloedvaten kunnen verstoppen. We hadden de hypothese dat een gebrek aan remming van de bloedstolling tot geaccelereerde stolselvorming kan leiden, en op die manier het risico op arteriële trombose zou kunnen verhogen. Omdat jonge mensen minder slagaderverkalkingen hebben dan oudere mensen, is de gedachte dat afwijkingen in de bloedstolling juist bij jonge mensen een grotere rol speelt in de ontwikkeling van arteriële trombose¹⁴. We vonden dat een relatief lage antitrombine activiteit (\leq mediane activiteit) geassocieerd was met een toegenomen risico op arteriële trombose (OR 1,46; 95%CI:1,09-1,96). We onderzochten ook of in jonge patiënten met een eerder hartinfarct een relatief lage antitrombine activiteit (\leq mediane activiteit) geassocieerd was met een recidief van een arteriële trombose. Onder alle patiënten met een myocardinfarct hadden diegenen met een \leq mediane antitrombine activiteit een hoger risico op een recidief arteriële trombose (HR 2,16, 95%CI:1,07-4,38). Vooral bij vrouwen met een lage antitrombine activiteit was dit risico verhoogd, HR 5,97, 95%CI 1,31-27,13. We konden dit niet verklaren door pre/postmenopauzale status of pilgebruik. We concludeerden dat het hebben van een lage antitrombine-activiteit geassocieerd is met een verhoogd risico op arteriële trombose op jonge leeftijd, en dat na een hartinfarct op jonge leeftijd het hebben van een lage antitrombine-activiteit geassocieerd is met een hoger risico op een recidief hartinfarct, vooral bij vrouwen.

Samenvattend

In dit proefschrift werden verschillende onderzoeken verricht naar de risico's op veneuze trombose bij antitrombine deficiëntie en potentiële factoren die daarop van invloed zijn. De risico's op een eerste en tweede veneuze trombose zijn opvallend hoog. Het is verstandig om met deze risico's rekening te houden in hoog-risico situaties zoals klinische opnames¹⁵, chirurgie¹⁶ en zwangerschap⁹. Het risico op recidief trombose is zo hoog dat bij een eerste veneuze trombose langdurige behandeling overwogen moet worden.

In een systematische review en Bayesiaanse meta-analyse vonden we een nieuwe, veranderde risicoschatting betreffende het risico op een eerste veneuze trombose bij zwangere vrouwen met trombofilie. We adviseerden daarom deze getallen te gebruiken voor de ontwikkeling van toekomstige richtlijnen.

Lage antitrombine niveaus binnen de normale range waren geassocieerd met het risico op arteriële trombose op jonge leeftijd, en vooral bij vrouwen met het risico op een recidief myocardinfarct. ●

Literatuur

1. Egeberg O. Thrombophilia Caused by Inheritable Deficiency of Blood Antithrombin. *Scand J Clin Lab Invest* 1965;**17**:92.
2. Croles FN, Mulder R, Mulder AB et al. beta-Antithrombin, subtype of antithrombin deficiency and the risk of venous thromboembolism in hereditary antithrombin deficiency: A family cohort study. *Thromb Res* 2018;**168**:47-52.
3. Croles FN, Borjas-Howard J, Nasserinejad K et al. Risk of Venous Thrombosis in Antithrombin Deficiency: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis. *Semin Thromb Hemost* 2018;**44**:315-26.
4. Olson ST, Richard B, Izaguirre G et al. Molecular mechanisms of antithrombin-heparin regulation of blood clotting proteinases. A paradigm for understanding proteinase regulation by serpin family protein proteinase inhibitors. *Biochimie* 2010;**92**:1587-96.
5. McCoy AJ, Pei XY, Skinner R et al. Structure of beta-antithrombin and the effect of glycosylation on antithrombin's heparin affinity and activity. *J Mol Biol* 2003;**326**:823-33.
6. Picard V, Ersdal-Badju E, Bock SC. Partial glycosylation of antithrombin III asparagine-135 is caused by the serine in the third position of its N-glycosylation consensus sequence and is responsible for production of the beta-antithrombin III isoform with enhanced heparin affinity. *Biochemistry* 1995;**34**:8433-40.
7. Witmer MR, Hatton MW. Antithrombin III-beta associates more readily than antithrombin III-alpha with uninjured and de-endothelialized aortic wall in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb* 1991;**11**:530-9.
8. Mulder R, Croles FN, Mulder AB et al. SERPINC1 gene mutations in antithrombin deficiency. *Br J Haematol* 2017;**178**:279-85.
9. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ* 2017;**359**:j4452.
10. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;**141**(2 Suppl):e691S-736S.
11. Huisman MV, Bakx R, Coppens M, et al. Richtlijn anti-trombotisch beleid. Veneuze trombo-embolie tijdens de zwangerschap en postpartum periode. https://richtlijnen.databases.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/preventie_vte_in_de_verloskunde/trombo-embolie_bij_zwangerschap_en_postpartum.html 2016; **Accessed November 1st 2016**.
12. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;**41**:92-128.
13. Croles FN, Van Loon JE, Dippel DWJ et al. Antithrombin levels are associated with the risk of first and recurrent arterial thromboembolism at a young age. *Atherosclerosis* 2018;**269**:144-50.
14. Mahmoodi BK, Veeger NJ, Middeldorp S et al. Interaction of Hereditary Thrombophilia and Traditional Cardiovascular Risk Factors on the Risk of Arterial Thromboembolism: Pooled Analysis of Four Family Cohort Studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;**9**:79-85.
15. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;**8**:2450-7.
16. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;**51**:70-8.



Diagnostiek naar longembolie bij zwangere patiënten

L.M. van der Pol, C. Tromeur, I.M. Bistervels, F. Ni Ainle, T. van Bommel, L. Bertoletti, F. Couturaud, Y.P.A. van Dooren, A. Elias, L.M. Faber, H.M.A. Hofstee, T. van der Hulle, M.J.H.A. Kruip, M. Maignan, A.T.A. Mairuhu, S. Middeldorp, M. Nijkeuter, P.M. Roy, O. Sanchez, J. Schmidt, M. ten Wolde, F.A. Klok, M.V. Huisman, namens de Artemis studie groep

Voor de volledige tekst, zie <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1813865>

Achtergrond

Acute longembolieën zijn een van de meest voorkomende oorzaken van maternale sterfte in de Westerse wereld^(1, 2). Symptomen die optreden bij een acute longembolie tonen veel overlap met fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap, zoals tachycardie, dyspnoe of gezwollen benen. Gezien het feit dat zwangere patiënten een hoger risico op veneuze trombo-embolieën hebben, is de drempel om diagnostiek te verrichten naar een (potentieel fatale) acute longembolie tijdens zwangerschap laag. Dit wordt het beste gedemonstreerd door de lage prevalentie van 5% bij zwangere patiënten met verdenking op acute longembolie, vergeleken met de niet-zwangere populatie waarbij de prevalentie 15-20% bedraagt^(3, 4). Klinische beslisregels en het gebruik van de D-dimeertest om de diagnose acute longembolie aan te tonen of te verwerpen zijn nooit getoetst in de populatie zwangere patiënten. Door gebrek aan een goed algoritme is op dit moment beeldvorming middels CT-scan met contrast (CT pulmonale angiografie) de gouden standaard. Het nadeel van deze CT-scan is echter de potentieel schadelijke straling en de effecten van contrastbelasting voor moeder en het ongeboren kind^(5, 6). Op dit moment bestaat geen consensus in internationale richtlijnen door het ontbreken van bewijs voor een gevalideerd diagnostisch algoritme betreffende de benadering van zwangere patiënten met verdenking acute longembolie^(7, 8). Dit was de reden om nader onderzoek te verrichten naar het gebruik van een zwangerschaps-aangepast YEARS algoritme in het management van zwangere patiënten met verdenking acute longembolie.

Methoden

De Artemis studie is een prospectieve, internationale, multicenter studie die verricht werd in elf academische ziekenhuizen en zeven perifere ziekenhuizen in Nederland, Frankrijk en Ierland. Tussen oktober 2013 en mei 2018 werden zwangere patiënten, van 18 jaar en ouder en zonder het gebruik van therapeutische anticoagulantia, met verdenking longembolie gescreend die zich presenteerden op de spoedeisende hulp of de polikliniek met klachten passend bij acute longembolie. Exclusiecriteria waren het gebruik van anticoagulantia > 24 uur voor inclusie, contrastallergie en wanneer follow-up niet mogelijk was.

In alle patiënten met verdenking op acute longembolie werd het YEARS algoritme voor zwangerschap toegepast (**Figuur 1**):

bij elke patiënt werd een D-dimeertest ingezet in combinatie met scores van de drie YEARS items bestaande uit klinische verschijnselen van diep veneuze trombose (DVT), hemoptoë en/of longembolie de meest waarschijnlijke diagnose was. Het YEARS algoritme was zodanig aangepast dat bij patiënten met klinische verschijnselen van een DVT eerst een echo van het symptomatische been verricht werd, indien een DVT aangetoond werd, werd direct gestart met anticoagulantia. Indien de echo geen DVT liet zien, werd het normale algoritme gevolgd. In alle patiënten zonder YEARS-items met een D-dimeer < 1000 ng/ml en alle patiënten met een tot drie YEARS-items en een D-dimeer < 500 ng/ml was een longembolie uitgesloten zonder verdere beeldvorming. Alle andere patiënten werden verwezen voor een CT-scan. Indien een longembolie vastgesteld werd met CT, werd gestart met anticoagulantia in therapeutische dosering.

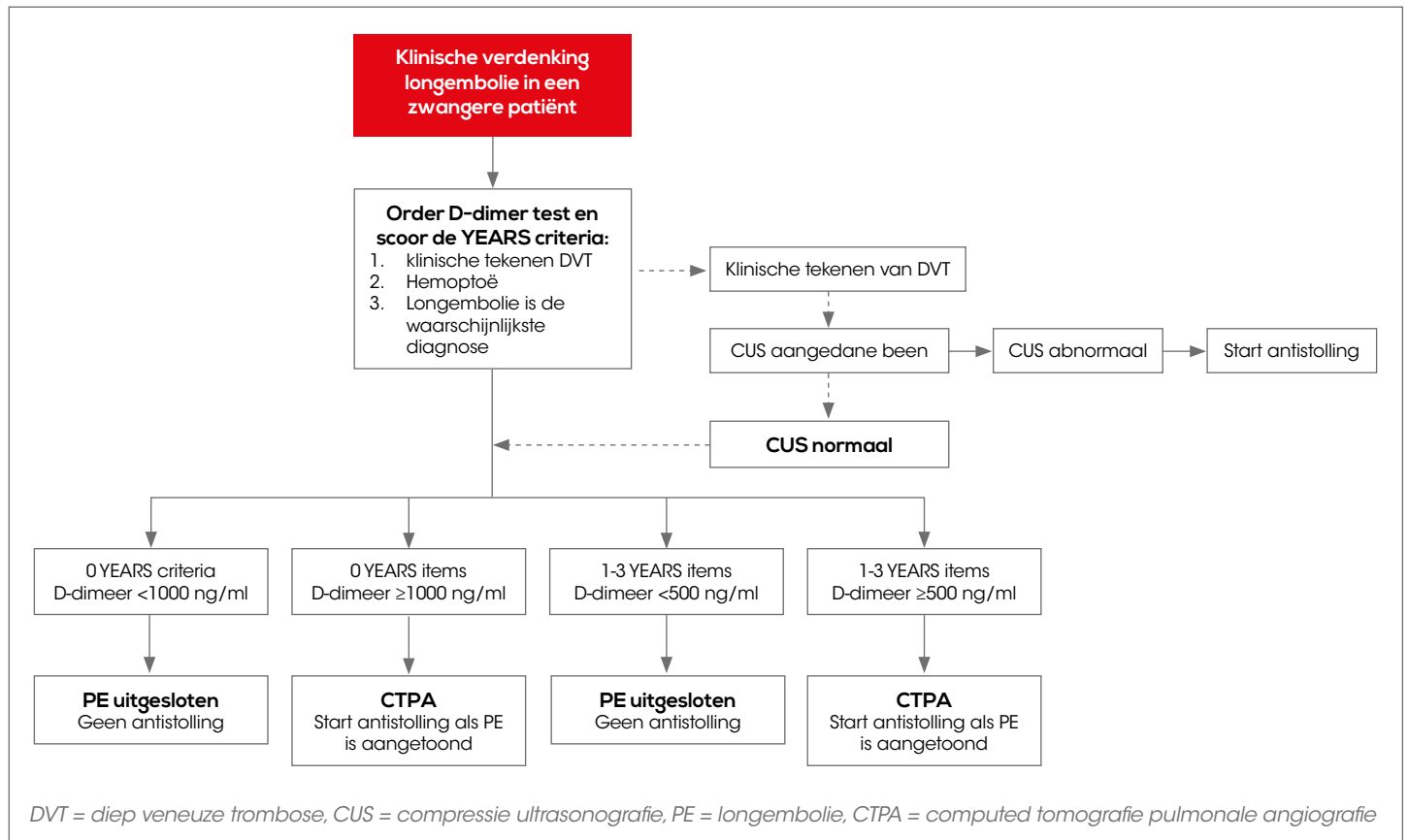
De primaire uitkomst van de studie was de incidentie van symptomatische veneuze trombo-embolie gedurende een follow-up periode van drie maanden in de patiënten bij wie initieel een VTE uitgesloten was en die niet behandeld werden met orale anticoagulantia. De secundaire uitkomst was de proportie patiënten in wie een CT-scan niet geïndiceerd was om een longembolie uit te sluiten.

Resultaten

Er werden 510 patiënten gescreend voor inclusie, 12 vrouwen (2,4%) werden geëxcludeerd in verband met verschillende redenen (contrastallergie, reeds gebruik van anticoagulantia). De patiëntkarakteristieken van de 498 patiënten die geïncludeerd werden, zijn vermeld in **tabel 1**.

In totaal hadden 252 patiënten (51%) geen van de drie YEARS-items bij presentatie en 246 (49%) van de patiënten had een tot drie YEARS items. Hemoptoë was aanwezig bij 19 (7,7%) van deze 246 patiënten, klinische symptomen van een DVT in 47 patiënten (19%) en in 218 patiënten (89%) was longembolie de meest waarschijnlijke diagnose. Bij 43 van de 47 patiënten met klinische verschijnselen van een DVT werd een echografie verricht, welke in 3 patiënten (7%) een DVT bevestigde. Bij 79 patiënten zonder klinische verschijnselen van een DVT werd ook een echografie verricht zonder dat hier een indicatie voor was, waarbij 1 DVT werd vastgesteld (1%).

Figuur 1: Het YEARS algoritme voor zwangere patiënten



Tabel 1: Patiëntkenmerken

Kenmerk	Patiënten (n=498)
Gemiddelde leeftijd, jaren (SD)	30 (5,8)
Mediane duur zwangerschap, weken (IQR)	25 (17-31)
Trimester	
- Eerste trimester (0-12 weken en 6 dagen)	74 (15)
- Tweede trimester (13-26 weken en 6 dagen)	193 (39)
- Derde trimester (27-42 weken)	231 (46)
YEARS criteria, aantal (%)	
0 YEARS items	252 (51)
1-3 YEARS items	246 (49)
- Klinische symptomen van DVT	47 (19)
- Hemoptoë	19 (7,7)
- Longembolie meest waarschijnlijke diagnose	218 (89)
Eerste zwangerschap, aantal (%)	133 (27)
Astma in de voorgeschiedenis, aantal (%)	30 (6,0)
Trombofilie in de voorgeschiedenis, aantal (%)	14 (2,8)
Presentatie op SEH of polikliniek, aantal (%)	419 (84)

SD = standaard deviatie, IQR = interquartile range, DVT = diep veneuze trombose, SEH = Spoedeisende hulp

Van de 494 geïncludeerde patiënten zonder DVT waren er 195 patiënten (39%) met een D-dimeer onder de afkapwaarde, waarbij geen indicatie was voor een CT-scan (Tabel 2). Bij de overige 299 patiënten met een D-dimeer boven de afkapwaarde was er wel een indicatie voor CT-scan. Acute longembolie werd vastgesteld in 16 patiënten, bij 1 patiënt zonder YEARS item met een D-dimeer > 1000 ng/ml en bij 15 patiënten met een tot drie YEARS items en een D-dimeer > 500 ng/ml. De prevalentie van longembolie was 4,0% (20/298, waarvan 4 patiënten met een DVT) in deze studie. Gedurende de follow-up van drie maanden was er 1 patiënte (0,21%, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,04-1,2) met een diepe veneuze trombose in de vena poplitea na 12 weken, bij presentatie had zij geen YEARS items en een D-dimeer van 480 ng/ml, geen van de patiënten had een (fatale) longembolie tijdens follow-up. Als belangrijke secundaire uitkomst werd vastgesteld dat de efficiëntie van het YEARS algoritme afnam gedurende de zwangerschap met in het 1ste trimester geen indicatie voor CT-scan in 65% van de patiënten, wat afnam naar 32% in het 3de trimester.

Tabel 2: Primaire en secundaire uitkomsten

Variabele	Alle patiënten (n = 498)	Patiënten zonder DVT op baseline (n = 494)	
		CT-scan niet geïndiceerd	CT-scan geïndiceerd
Longembolie op baseline, aantal/totaal aantal % (95%CI)	20/498 4,0 (2,6-6,1)	0/195 0 (0,0-2,0)	16/299 5,4 (3,3-8,5)
Diagnose van VTE gedurende follow-up* aantal/totaal aantal % (95%CI)	1/477 0,21 (0,04-1,2)	1/195 0,51 (0,09-2,9)	0/283 0 (0,0 - 1,4)

* In patiënten zonder VTE op baseline,

95%CI = 95% betrouwbaarheidsinterval, DVT = diep veneuze trombose, VTE = veneuze trombo-embolie

Conclusie

Onze studie toont aan dat het aangepaste YEARS algoritme veilig is om een longembolie uit te sluiten in zwangere patiënten met verdenking op acute longembolie. In 39% van de patiënten was het niet nodig om een CT-scan te maken om de diagnose longembolie uit te sluiten. Gedurende het eerste trimester kon zelfs bij 65% van de patiënten een longembolie uitgesloten worden zonder gebruik van de CT-scan, in het derde trimester was dit nog 32%. Deze dalende specificiteit kan verklaard worden door de fysiologische stijging van de D-dimeer gedurende de zwangerschap. Het aangepaste YEARS algoritme voor zwangerschap is een veilige manier om een acute longembolie uit te sluiten in zwangere patiënten met selectief gebruik van de CT-scan. ●

- van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG et al. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* . 2017;1:Cd011053.
- Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3145-6.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.

Referenties

- Bourjeily G, Paidas M, Khalil H et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-12.
- Greer IA. CLINICAL PRACTICE. Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. *NEJM*. 2015;373:540-7.
- Kline JA, Richardson DM, Than MP et al. Systematic review and meta-analysis of pregnant patients investigated for suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2014;21:949-59.
- 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 Int Med*. 2016;165:253-61.
- Tromeur C, van der Pol LM, Le Roux PY et al. Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scan for pulmonary embolism diagnosis during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104:176-88..

Onderzoek naar nieuw doseeralgoritme

Dr. M.J. Beinema



DOSEER ALGO RITME

NIEUW

Binnenkort start in Nederland een onderzoek met een nieuw doseeralgoritme. Een doseeralgoritme is een geautomatiseerde toepassing binnen de bestaande Trombosedienst Informatie-systemen (PortaVita en Trodis) waarmee een nieuwe dosering kan worden berekend. Trombosediensten die hebben ingestemd om mee te doen aan het onderzoek kunnen in de tweede helft van 2019 gaan werken met dit algoritme.

Wat houdt het onderzoek in?

De resultaten van de periode waarin het algoritme wordt gebruikt worden vergeleken met eenzelfde periode waarin de nu gebruikte algoritmes worden gebruikt. We kijken met name naar de Tijd in Therapeutische Range, maar ook naar het percentage wijzigingen door de doseerfunctionarissen en naar bloedingen en trombo-embolieën.

Wat gaat er veranderen?

Het algoritme werkt in de achtergrond en het doseren is hetzelfde als in de huidige situatie, met één uitzondering: soms wordt er een tweede voorloop voorgesteld voor een dosering op de dag zelf, bij voorbeeld een nuldag voor vandaag als de INR groter dan 6 is.

Het nieuwe algoritme doet een voorstel voor een gemiddelde dagdosering, de termijn, en voor een of twee voorlooptdagen, als de huidige INR te veel afwijkt van de streefwaarde. Alle doseringen moeten beoordeeld worden door de doseerartsen of -adviseurs.

Hoe werkt het algoritme?

Het algoritme is gebaseerd op het feit dat de INR eigenlijk geen goede maat is om te doseren. De INR is een ratio, met als bijzondere eigenschap dat de ondergrens 1 is en dat het oplopen van de INR niet gelijk loopt met de afname van de stollingseiwitten in het bloed. Bij een INR van 2 zit er minder dan 15% van de eiwitten in het bloed. Door de INR om te rekenen tot een ander getal, kun je dit corrigeren en kun je er beter mee rekenen.

Wie doen het onderzoek?

Het onderzoek wordt uitgevoerd door een promovendus, Alexander van Schoonhoven, die een promotietraject doorloopt bij de Rijksuniversiteit van Groningen bij professor Postma. Het onderzoek wordt deels gefinancierd door de FNT, PortaVita en ASolutions (Trodis) zijn nu bezig met de laatste fase van het inbouwen.

Trombosediensten die mee gaan doen krijgen het algoritme op een vooraf afgesproken tijdstip tot hun beschikking. Ze krijgen ook een set van documenten en instructies. De doseerders moeten instructies krijgen over de verandering in het algoritme. Tevens moet er een validatie van de softwareaanpassing plaatsvinden volgens de regels van het kwaliteitssysteem van een dienst. Het onderzoek is door de METC als niet WMO-plichtig verklaard, hetgeen betekent dat de patiënten geen toestemming hoeven te geven. Er wordt immers altijd kritisch gekeken naar een dosering, voordat deze bij een patiënt terecht komt. ●

Bron

Optimization of vitamin K antagonist drug dose finding by replacement of the international normalized ratio by a bidirectional factor: validation of a new algorithm. Beinema, M. J., van der Meer, F. J. M., Brouwers, J. R. B. J., Rosendaal, F. R. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016 14, 3, 479-84

Gepubliceerd: *Laboratoriumgeneeskunde*, nummer 4, pp. 48-58, september 2018, jaargang 1

NVKC Online tijdschrift

Verruiming van periodieke controle van patiënten met antistolling die zelf INR meten

Melchior Nierman, Linda Kooter, David van Berlo, Sjoerd Euser, Jeannette Gootjes, Martien Herruer

Over de auteurs

Dr. M.C. Nierman, medisch leider afdeling Trombosezorg, Atalmedial medisch diagnostische centra, Amsterdam

L. Kooter, afdeling Trombosezorg, Atalmedial medisch diagnostische centra, Amsterdam

D. van Berlo, afdeling Trombosezorg, Atalmedial medisch diagnostische centra, Amsterdam

Dr. S.M. Euser, klinisch epidemioloog, Spaarne Gasthuis Academie, Hoofddorp

Dr. J. Gootjes, klinisch chemicus, afdeling Klinische chemie, Atalmedial medisch diagnostische centra, Amsterdam

Dr. M.H. Herruer, klinisch chemicus, afdeling Klinische chemie, Atalmedial medisch diagnostische centra, Amsterdam

Correspondentieadres: mnierman@atalmedial.nl

Samenvatting

Doel: Beoordelen of het verantwoord is om stabiele patiënten die zelf INR meten jaarlijks te controleren.

Opzet: Retrospectief cohortonderzoek.

Method: Er werden in totaal 5.081 patiënten geselecteerd bij wie 17.616 duplometingen verricht zijn in de periode van september 2014 tot en met april 2017. De kwaliteit van de duplo-INR-metingen werd geanalyseerd. Daarnaast werd gekeken naar de relatie met patiëntkarakteristieken en behandelduur.

Resultaten: Bij 0,43% (nd=76) van de 17.616 duplo-INR-metingen bleek er een verschil dat groter was dan het maximaal acceptabele verschil van 15% tussen beide INR-metingen. Bij 0,14% (nd=24) van de duplo-INR-metingen bleek het verschil groter dan 0,5 INR te zijn. Bij de afwijkende duplometingen was er geen relatie met patiëntkarakteristieken, de behandelduur en het aantal metingen per jaar.

Conclusie: INR-bepalingen verricht door patiënten met gebruik van de CoaguChek XS zijn betrouwbaar en veilig. Wij stellen dat wanneer er na een halfjaarlijkse controle geen afwijking in de duplo-INR-analyse buiten de gestelde norm is aangetoond, de controle jaarlijks kan plaatsvinden.

Inleiding

In Nederland werd in 2016 door ruim 66.000 patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten zelf capillair bloed afgenomen middels een vingerprik voor de controle van de INR⁽¹⁾. De analyse van de INR wordt met behulp van point-of-

care (POC)-apparatuur gedaan en deze uitslag wordt aan de trombosedienst doorgegeven, waarna patiënten een doseeradvies ontvangen (zelf meten) of zelf een dosering maken (zelf doseren), samen genoemd zelfmanagement. Om de kwaliteit van zelfmanagement in Nederland te kunnen waarborgen, heeft de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) een zelfmanagementprotocol, waarin alle belangrijke kwaliteitscriteria beschreven staan⁽¹⁾. Bij zelf meten is het essentieel dat de gemeten INR-uitslagen betrouwbaar zijn. Patiënten die zelf meten worden in Nederland daarom minstens twee keer per jaar door de trombosedienst gecontroleerd, de periodieke halfjaarlijkse zelfmeetcontrole. Een zeer belangrijk aspect bij deze halfjaarlijkse controles is de kwaliteit van de INR-bepaling. De INR-bepaling wordt daarom tijdens elke controle in tweevoud op het zelfmeetcentrum van de trombosedienst uitgevoerd, te weten eenmaal door de medewerker op het POC-apparaat van het zelfmeetcentrum en eenmaal door de patiënt zelf op diens eigen POC-apparaat. Met deze duplo-INR-meting wordt zowel de pre-analytische als de analytische variatie van de meting gecontroleerd. Cruciaal hierbij is dat de uitslagen van deze duplo-INR-metingen niet te sterk van elkaar verschillen. In het zelfmanagementprotocol van de FNT is de norm voor een adequate duplo-INR vastgelegd en het geaccepteerde verschil tussen beide metingen mag maximaal 15% bedragen⁽²⁾.

In dit artikel presenteren we alle duplo-INR-bepalingen van alle zelfmeetpatiënten van Atalmedial in de periode van september 2014 tot en met april 2017. Ons doel is om te laten zien dat bij patiënten bij wie de zelfmeting stabiel is, veilig naar een jaarlijkse controle kan worden overgegaan.

Methodie

Patiëntselectie

We selecteerden alle patiënten van ons zelfmeetcentrum bij wie een duplo-INR-waarde werd bepaald in de periode van september 2014 tot en met april 2017.

Point-of-care-apparaten

Patiënten van het zelfmeetcentrum gebruiken de CoaguChek XS (Roche Diagnostics, Mannheim, Duitsland) in combinatie met bijpassende CoaguChek XS PT-teststrips. Verificatie van deze apparaten vindt halfjaarlijks plaats door middel van een duplo-INR-bepaling conform het zelfmanagementprotocol van de FNT. Medewerkers van het zelfmeetcentrum gebruiken eveneens de CoaguChek XS (Roche Diagnostics, Mannheim, Duitsland) in combinatie met bijpassende CoaguChek XS PT-teststrips. Conform het zelfmanagementprotocol van de FNT zijn de POC-apparaten van het zelfmeetcentrum gevalideerd en deze POC-apparaten worden jaarlijks aantoonbaar geverifieerd met behulp van externe ECAT-kwaliteitscontrolekits⁽³⁾.

Duplo-INR-bepaling

De eerste duplo-INR-bepaling (= validatie) van het POC-apparaat van een patiënt vindt plaats bij uitgifte, tijdens de zelfmeetcursus. Iedere zelfmeetpatiënt dient na drie maanden een volgende duplo-INR-controle te laten verrichten. Hierna zullen INR-duplocontroles halfjaarlijks plaatsvinden. De procedure voor het meten van een duplo-INR staat uitvoerig in het FNT-zelfmanagementprotocol beschreven⁽¹⁾. Kort samengevat wordt er bij iedere zelfmeetpatiënt bij de controle op het zelfmeetcentrum een duplo-INR-bepaling gedaan. Een medewerker van het zelfmeetcentrum verricht bij de patiënt een vingerprik en analyseert het capillaire bloed op het POC-apparaat van het zelfmeetcentrum. Hierna verricht de patiënt bij zichzelf een zelfde vingerprik en analyseert het capillaire bloed op diens eigen POC-apparaat. Beide metingen mogen niet meer dan 15% van elkaar verschillen.

Statistische analyses

Data in tekst en tabellen worden weergegeven als gemiddelde \pm standaarddeviatie. Een p-waarde $<0,05$ wordt als significant beschouwd. De correlatie tussen de INR-uitslagen van de meting door een medewerker van het zelfmeetcentrum (INR-TD) en de meting verricht door de patiënt zelf (INR-PAT) is geanalyseerd met de Pearson correlatiecoëfficiënt, Bland-Altmanplots en het berekenen van de *limits of agreement* (LOA). De relatie tussen verschillende patiëntkarakteristieken (leeftijd, geslacht, antistollingsindicatie, en antistollingspreparaat) en het constateren van een duplo-afwijking ($>15\%$ verschil tussen INR-TD en INR-PAT) is geanalyseerd met logistische regressiemodellen. Zowel het verschil tussen INR-TD en INR-PAT, als de foutpercentages over tijd en per meetmoment is geanalyseerd met behulp van General Estimated Equations (GEE)-modellen met patiënten als cluster-



variabele. Uitkomsten worden weergegeven als *odds ratios* (OR) met bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI). Alle analyses zijn uitgevoerd met IBM SPSS versie 24.0.

Ter verduidelijking: $n_{\text{patiënten}} = n_p$ en $n_{\text{duplos}} = n_d$.

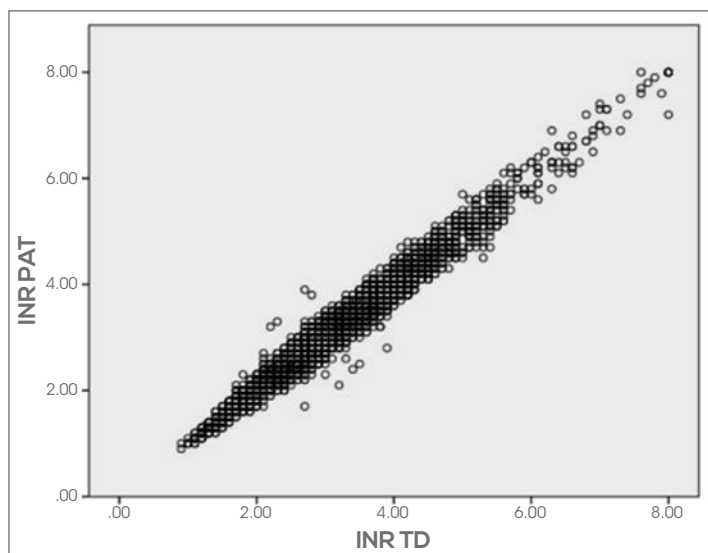
Resultaten

In de periode van september 2014 tot en met april 2017 selecteerden we alle duplo-INR-metingen van in totaal 5.081 patiënten. In totaal werden bij deze patiënten 17.790 duplo-metingen verricht. Hiervan vielen 174 duplo-metingen af in verband met onvoldoende geregistreerde data. In deze gevallen werd slechts 1 of geen INR-uitslag van de duplo geregistreerd. De overige 17.616 duplo-INR-metingen zijn weergegeven in **figuur 1**. De INR-uitslagen van deze patiënten varieerden van 0,9 tot 8,0. De Pearson correlatiecoëfficiënt van alle metingen is hoog ($R^2 = 0,984$, $p < 0,001$). De gemiddelde INR gemeten door de trombosedienst was significant verschillend van de INR gemeten door de patiënten zelf (respectievelijk $2,73 \pm 1,50$ vs. $2,74 \pm 1,50$, $p < 0,001$).

Bij 76 (0,43%) van de 17.616 duplo-INR-metingen bleek er sprake te zijn van een verschil groter dan het maximaal acceptabele verschil van 15%. In **tabel 1** zijn de karakteristieken van de beide groepen weergegeven. Groep A zijn de patiënten bij wie de duplo-metingen binnen de FNT-norm van 15% verschil vallen, groep B zijn de patiënten bij wie het verschil $>15\%$ was. Leeftijd, geslacht, antistollingsindicatie en antistollingspreparaat bleken niet significant geassocieerd te zijn met een verschil tussen de duplo-INR-meting $>15\%$.

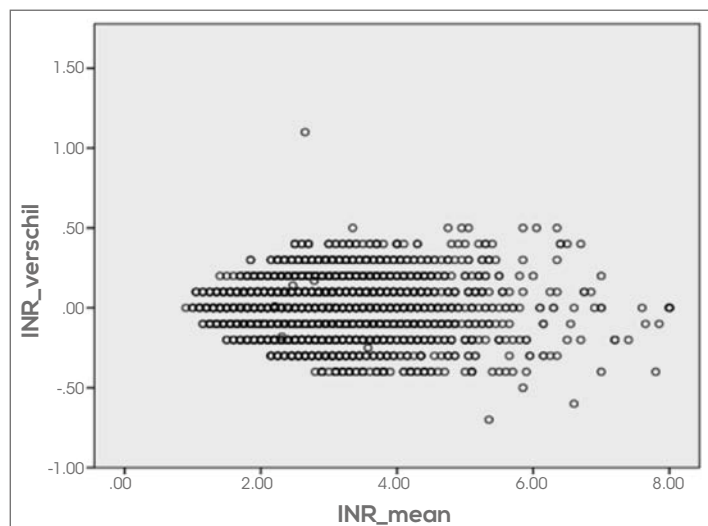
Figuur 1: duplo INR-metingen

De INR-meting door de medewerker is weergegeven op de x-as en de INR-meting door de patiënt is weergegeven op de y-as.



Figuur 2: Bland-Altman plot

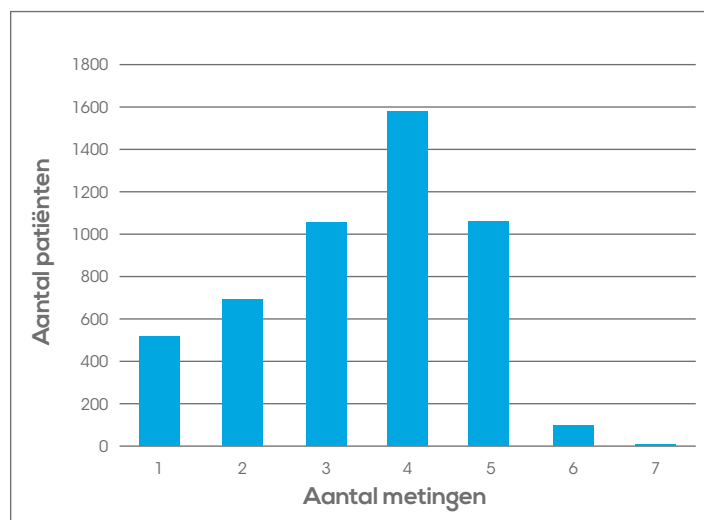
Het gemiddelde van de INR gemeten door de patiënt en de INR gemeten door de medewerker is weergegeven op de x-as. Het verschil tussen de INR gemeten door de patiënt en de INR gemeten door de medewerker is weergegeven op de y-as.



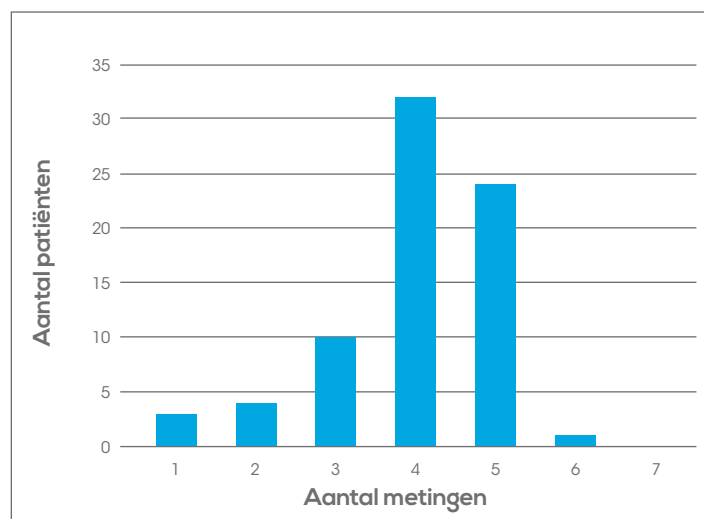
De Bland-Altmanplot van de INR-metingen van de 17.616 patiënten is weergegeven in **figuur 2**. In totaal bleek 95% van de verschillen tussen beide metingen tussen een waarde van -0,27 en 0,25 te vallen. Bij 0,14% van de duplo-INR-metingen (n=24) bleek dat het verschil groter dan 0,5 INR te zijn.

Om te onderzoeken hoe de foute duplo-metingen over de tijd verdeeld waren, hebben we de twee groepen zowel per jaar, als per duplo-metmoment vergeleken. In **figuur 3 en 4** staan de controlefrequenties van uitgevoerde duplo-metingen afzonderlijk gepresenteerd voor beide groepen. Het gemiddelde aantal metingen (SD) per patiënt was 3,5 (1,3), waarbij de patiënten bij wie een duplo-verschil >15% werd geconstateerd ($n_p=74$) gemiddeld 4,0 (1,1) metingen hadden, en de patiënten bij wie geen duplo-verschil >15% werd gevonden ($n=5.007$) gemiddeld 3,5 (1,3) metingen hadden. Deze verschillen bleken significant in de geobserveerde periode, maar klinisch niet relevant, aangezien de gemiddelde zelfmeetbehandelduur tussen beide groepen niet significant verschilde (zie **tabel 1**, $p=0,221$).

Figuur 3: Aantal metingen per patiënt in groep A (n=5007)



Figuur 4: Aantal metingen per patiënt in groep B (n=74)



Wanneer de 76 afwijkende duplo-metingen nader geanalyseerd worden, dan is er een trend van afname van het aantal afwijkende duplo-metingen over de kalenderjaren heen zichtbaar ($p=0,096$) (tabel 2). Afgezet tegen het totaal aantal beschikbare duplo-metingen per meetronde, is er een significante afname in het percentage afwijkingen te zien per oplopende meting en worden er dus significant minder fouten gemaakt in de 'latere' metingen ($p=0,018$) (tabel 3).

Discussie

In deze studie zijn alle duplo INR-metingen die zijn verricht op het zelfmeetcentrum van Atalmedial in de periode van september 2014 tot en met april 2017 geanalyseerd. Minder dan 0,5% van het totaal van de 17.616 duplo-metingen bleek afwijkend van de norm. In elke duplo-INR-analyse zit zowel pre-analytische als analytische variatie verscholen. Uit de data blijkt dus dat patiënten goed in staat zijn om nauwkeurige capillaire INR-bepalingen te verrichten. Daarnaast laten de data zien dat uitgegeven POC-apparaten die door patiënten worden gebruikt om INR-bepalingen te doen, over de tijd heen goed functioneren.

De studiepopulatie bestond uit een grote groep ervaren zelfmeetpatiënten met een gemiddelde behandelduur van ongeveer negen jaar. In deze observationele studie werden de zelfmeetpatiënten van september 2014 tot en met april 2017 in totaal 17.616 keer gecontroleerd. De belangrijkste bevinding uit het onderzoek is dat bij slechts 76 van deze controles een afwijking ten opzichte van de norm werd vastgesteld. Er werden

daarvoor wel 35.232 INR-metingen verricht. Op basis van bovengenoemde uitkomsten kan gesteld worden dat duplo-INR-metingen vergelijkbaar blijven over de tijd. Immers, bij minder dan 0,5% van de controles werd een minimale afwijking van de norm gevonden, en bij 24 controles bleken beide INR-waardes meer dan 0,5 INR van elkaar te verschillen.

Een andere bevinding in het onderzoek is dat er significant minder fouten gemaakt worden in de 'latere' metingen. POC-apparaten blijven na succesvolle validatie over de tijd stabiel functioneren en patiënten laten zien dat zij goed in staat zijn nauwkeurige capillaire INR-bepalingen te verrichten over de tijd. Bij ervaren zelfmeetpatiënten die een gevalideerd POC-apparaat gebruiken lijkt het daarmee verdedigbaar om dergelijke duplo-controles dus minder frequent uit te voeren.

Bovengenoemde data over de kwaliteit van de POC-apparaten ondersteunen onze Coaguchek XS PRO ECAT-verificatiedata (data niet gepubliceerd). Deze ECAT-controles worden uitgevoerd bij POC-apparaten ($n=505$) die door medewerkers van de trombosedienst worden gebruikt om bij reguliere patiënten INR-bepalingen te verrichten. In de periode van eind 2015 tot halverwege 2017 werden in totaal meer dan 1.157 van dergelijke ECAT-analyses verricht bij deze 505 POC-apparaten. Bij geen enkel POC-apparaat werd een verschil groter dan norm van 15% gevonden (data niet bijgevoegd). Ook hieruit blijkt dus dat wanneer een POC-apparaat eenmaal is gevalideerd, het stabiel binnen de gestelde norm (verschil <15%) functioneert.

Tabel 1. baseline karakteristieken

	Totaal (A+B)	Groep A	Groep B	OR (95%BI)	p
Aantal (n)	5081	5007	74		
Leeftijd, in jaren (SD)	62,0 (13,0)	62,0 (13,0)	61,0 (13,6)	1,00 (0,98-1,01)	0,544
Mannelijk geslacht, n (%)	3205 (63,1)	3159 (63,1)	46 (62,2)	1,04 (0,65-1,67)	0,869
Indicatie, n (%)					
Atriumfibrilleren	2610 (51,4)	2571 (51,3)	39 (52,7)	1 (ref)	-
Mechanische kunstklep	737 (14,5)	729 (14,6)	8 (10,8)	0,72 (0,34-1,56)	0,407
Veneuze trombo-embolie	935 (18,4)	918 (18,3)	17 (23,0)	1,22 (0,69-2,17)	0,496
Overig	799 (15,7)	789 (15,8)	10 (13,5)	0,84 (0,42-1,68)	0,615
Preparaat, n (%)					
Acenocoumarol	3360 (66,1)	3311 (66,1)	49 (66,2)	1 (ref)	-
Fenprocoumon	1677 (33,0)	1653 (33,0)	24 (32,4)	0,98 (0,60-1,60)	0,981
Overig	44 (0,9)	43 (0,9)	1 (1,4)	1,57 (0,21-11,64)	0,658
Therapeutische range					
Hoog, n (%)	859 (16,9)	850 (17,0)	9 (12,2)	1 (ref)	-
Laag, n (%)	4222 (83,1)	4157 (83,0)	65 (87,8)	1,48 (0,73-2,98)	0,276
Behandelduur, jaren (SD)	8,9 (6,6)	8,9 (6,6)	8,0 (6,0)	0,98 (0,94-1,02)	0,221

OR=Odds ratio, 95%BI= 95% betrouwbaarheidsinterval, SD=standaard deviatie, Behandelduur=periode van startdatum zelfmeten tot datum laatste duplo-controle.

Tabel 2. Percentage afwijkende duplo-metingen per jaar

Jaar	Totaal aantal duplo-metingen	Aantal afwijkende duplo-metingen	Afwijkende duplo-metingen (%)	OR (95%BI)	p
2014	1748	7	0,40	1 (ref)	-
2015	6227	38	0,61	1,53 (0,68-3,45)	0,300
2016	7760	24	0,31	0,77 (0,33-1,82)	0,555
2017	1881	7	0,37	0,93 (0,33-2,65)	0,889
Totaal	17616	76	0,43	0,80 (0,62-1,04)*	0,096*

OR=Odds ratio, 95%BI=95% betrouwbaarheidsinterval.

* Heeft betrekking op de proportie afwijkende duplo-metingen per olopend kalenderjaar

Tabel 3. Percentage afwijkende duplo-meting per meting

Optreden van afwijkende duplo-meting	Totaal aantal duplo-metingen	Aantal afwijkende duplo-metingen	Afwijkende duplo-metingen (%)	OR (95%BI)	p
Eerste meting	5081	28	0,55	1 (ref)	-
Tweede meting	4563	24	0,53	0,95 (0,55-1,65)	0,867
Derde meting	3863	11	0,28	0,52 (0,26-1,04)	0,063
Vierde meting	2801	11	0,39	0,71 (0,36-1,41)	0,328
Vijfde meting	1194	2	0,17	0,30 (0,07-1,27)	0,103
Zesde meting	107	0	-	n.t.b.	-
Zevende meting	7	0	-	n.t.b.	-
Totaal	17616	76	0,43	0,80 (0,67-0,96)*	0,018*

OR=Odds ratio, 95%BI=95% betrouwbaarheidsinterval.

* Heeft betrekking op de proportie afwijkende duplo-metingen per olopende meting

De data uit het onderzoek in dit artikel laten zien dat de halfjaarlijkse Coaguchek XS duplo-INR-meting goed reproduceerbaar is en dat de betrouwbaarheid van de apparatuur zodanig is dat een verlenging naar jaarlijkse controle verdedigbaar is. De halfjaarlijkse controles van zelfmeetpatiënten zijn echter klinisch relevant. Naast de beoordeling van het apparaat wordt er tijdens een dergelijke controle besproken hoe de patiënt het prikken ervaart en of er problemen zijn geweest, en worden de geprikte INR-waarden in het geheugen van het zelfmeetapparaat vergeleken met de INR-uitslagen die de patiënt voorafgaand aan de zelfmeetcontrole heeft doorgegeven. Om de termijn van deze controles te verlengen, dienen patiënten naar onze mening aan een aantal strikte eisen te voldoen. In de periode voorafgaand aan de zelfmeetcontrole moet er sprake zijn van een stabiele antistollingsbehandeling in combinatie met consistentie in het doorgeven van gemeten INR-uitslagen aan de trombosedienst. Ook kan het stripverbruik relevant zijn voor de beoordeling van de kwaliteit van de vingerprik. Bij patiënten die namelijk bij herhaling te veel strips verbruiken, lijkt

controle in een hogere frequentie juist zinvoller. Deze criteria kunnen bij iedere individuele patiënt worden gebruikt om te beoordelen of een volgende zelfmeetcontrole een jaar later kan.

De studie heeft een aantal zwakke punten. Ten eerste zijn de afwijkende duplo-INR-metingen vastgelegd in een observatieperiode en niet in de gehele behandelperiode van zelfmeten. Het is niet mogelijk om van iedere patiënt alle duplo-INR-metingen tijdens de gehele behandelduur met elkaar te vergelijken, omdat voor september 2014 de registratie van de duplo-INR-metingen niet voldoende geharmoniseerd was. Ten tweede hebben we gedurende een relatief korte periode van 32 maanden alle data met elkaar vergeleken van patiënten die al langdurig zelf metingen verrichtten, namelijk gemiddeld negen jaar. Gemiddeld werden patiënten in beide groepen in deze periode vier keer gecontroleerd en is de bijdrage van patiënten die weinig controles hadden beperkt. Ten derde is bij geen van de vastgestelde afwijkende duplo-

INR-metingen geregistreerd wat de oorzaak van het verschil tussen beide uitslagen was.

Een belangrijk en sterk punt van onze studie is het totale aantal duplo-INR-metingen dat we hebben bekeken (n=17.616) ten opzichte van het geringe aantal afwijkende uitkomsten (n=76).

Conclusie

INR-bepalingen verricht door patiënten met gebruik van de CoaguChek XS zijn betrouwbaar en veilig. Periodieke duplo-INR-metingen zijn noodzakelijk om de kwaliteit van de apparatuur te kunnen waarborgen. Wanneer er bij de halfjaarlijkse controle geen afwijking in de duplo-INR-metingen buiten de gestelde norm wordt aangetoond, kan de volgende duplo-INR-meting een jaar later plaatsvinden. Bij stabiele en ervaren zelfmeetpatiënten kan daarmee de halfjaarlijkse zelfmeetcontrole worden vervangen door een jaarlijkse zelfmeetcontrole. Vanzelfsprekend kunnen dergelijke patiëntencontroles ook eerder plaatsvinden als daar reden toe is. ●

Literatuur

1. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting Medische jaarverslagen 2016.
2. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Zelfmanagementprotocol, versie november 2017.
3. Jespersen J, Poller L, van den Besselaar AM, van der Meer FJ, Palareti G, Tripodi, et al. External quality assessment (EQA) for CoaguChek monitors. *Thromb Haemost.* 2010 May; 103(5):936-41.

Fraxodi (19.000 IE/ml) wordt Fraxiparine Forte 19.000 IE/ml

In april 2019 heeft de fabrikant Aspen aangekondigd de naam Fraxodi te wijzigen in Fraxiparine Forte. Het is alleen de naam die verandert, verder blijft het product hetzelfde.

Fraxiparine Forte bevat het laag-molecuulgewicht heparine nadroparine 19.000 IE/ml en zal, evenals Fraxodi, verkrijgbaar zijn in de volgende sterkten:

- 0,6 ml wegwerpspuit is gelijk aan 11.400 IE per afleverhoeveelheid
- 0,8 ml wegwerpspuit is gelijk aan 15.200 IE per afleverhoeveelheid
- 1,0 ml wegwerpspuit is gelijk aan 19.000 IE per afleverhoeveelheid

Wanneer de apotheker nadroparine 19.000 IE/ml bij de groothandel bestelt (ongeacht afleverhoeveelheid), zal hij dit product pas onder de naam Fraxiparine Forte ontvangen, als de nadroparine niet meer onder de naam Fraxodi is te leveren.

In de overgangperiode van Fraxodi naar Fraxiparine Forte kan het mogelijk zijn dat een exact zelfde product even onder twee namen op de markt is.

Daarnaast blijft nadroparine 9.500 IE/ml met de naam Fraxiparine ook verkrijgbaar in de volgende sterkten:

- 0,3 ml wegwerpspuit is gelijk aan 2.850 IE per afleverhoeveelheid
- 0,4 ml wegwerpspuit is gelijk aan 3.800 IE per afleverhoeveelheid
- 0,6 ml wegwerpspuit is gelijk aan 5.700 IE per afleverhoeveelheid
- 0,8 ml wegwerpspuit is gelijk aan 7.600 IE per afleverhoeveelheid
- 1,0 ml wegwerpspuit is gelijk aan 9.500 IE per afleverhoeveelheid ●

FNT-Nascholingsdag 2019



Op zaterdag 13 april was Theater en Congres Orpheus in Apeldoorn weer het toneel voor de jaarlijkse FNT-Nascholingsdag. Deze dag kende dit jaar een geheel nieuwe opzet met 22 verschillende workshops waaruit de deelnemers vooraf konden kiezen.

Van een aantal sprekers hebben we een korte samenvatting van hun workshop ontvangen. Deze 'kernboodschappen' bieden wij de lezers van ons Tijdschrift voor Trombose en Antistolling graag aan. Alle beschikbare presentaties zijn ook te vinden op de FNT-website ('achter de inlog').

Belang van juiste informatie

Maarten Bongaerts



"Belang van Juiste informatie" lijkt vanzelfsprekend om ons werk goed te doen maar zowel de communicatie met collega-behandelaars als de communicatie met patiënten loopt soms moeizaam.

Aan de hand van een zevental casus worden de consequenties zichtbaar wanneer er om uiteenlopende redenen onjuist, onvolledig of onzorgvuldig gecommuniceerd wordt. Check of de patiënt het verhaal heeft begrepen. Ga ervan uit dat informatie verstrekt door patiënten niet altijd betrouwbaar is. Probeer schriftelijke bevestiging te krijgen, voordeel is dat het dan altijd herleidbaar is. Check bij de behandelaar als er onduidelijke of tegenstrijdige informatie voorkomt. Realiseer je dat 15% van de volwassen bevolking functioneel analfabeet is. Dit betekent dat men de lagere school niet altijd afgemaakt heeft en dat men geen vaardigheid met lezen heeft ontwikkeld.

Deze mensen kunnen wel een woord herkennen maar geen informatiebrochure lezen. Men schaamt zich ervoor, wees daarop bedacht. Zaken die voor ons vanzelfsprekend zijn, zijn dat niet voor iemand die voor het eerst met trombose of met ritmestoornissen in aanraking komt.

Conclusie

- Werk zorgvuldig en nauwkeurig.
- Zorg dat communicatie helder en eenduidig is en gebruik voor het zelfde item bij voorkeur altijd hetzelfde woord.
- Wees niet betuttelend, verplaats je in de ander. ●

Zwangerschap(swens) en antistolling, wat nu?

Marieke Kruip

De belangrijkste indicatie voor antistolling bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn veneuze trombose (zoals trombose-been of longembolie) en hartafwijkingen, zoals mechanische kunstkleppen van het hart. Een zwangerschap geeft een extra risico op het krijgen van trombose. Het lichaam bereidt zich voor op een bevalling en doet dit door een extra hoeveelheid stollingsfactoren aan te maken, waardoor het bloed makkelijker stolt. Met name aan het einde van de zwangerschap en de periode na de bevalling is deze stollingsneiging en dus het risico op trombose het hoogst.

Laag-molecuulgewicht heparines (LMWH) worden veel gebruikt tijdens de zwangerschap, met name bij vrouwen die een trombose hebben of hebben gehad. Meestal worden ze 1x per dag gegeven, maar soms 2x per dag, met name bij kunstkleppen met een hoog tromboserisico of aan het einde van de zwangerschap. Welke dosering een patiënt nodig heeft hangt af van het gewicht en de nierfunctie. Beide veranderen tijdens een zwangerschap; het gewicht neemt toe en de nierfunctie verbetert vaak. Dit heeft tot gevolg dat de dosering vaak verhoogd moet worden gedurende de zwangerschap. Om te weten of de gegeven dosering nog de juiste is, worden in het ziekenhuis anti-Xa-spiegels gemeten, het liefst elke 4 tot 6 weken. Aan de hand van deze spiegels kan de dosering LMWH aangepast worden. Op de prikplaatsen hebben 15-20% van de zwangere vrouwen een huidreactie, met roodheid, jeuk, warmte en soms zwelling. Deze allergische reactie is gericht tegen de hulpvloeistof en niet de heparine of antistolling zelf. Een ander merk LMWH is dan de oplossing. LMWH gaat niet door de placenta en is dus ongevaarlijk voor de ontwikkeling van het kindje.

Over directe orale anticoagulantia (DOAC) zijn nog weinig gegevens in de zwangerschap. Het is aannemelijk dat het door de placenta kan en het is nog onduidelijk of het invloed heeft op de ontwikkeling van het kindje. Mogelijk komt het in de moedermelk terecht. Het advies is DOAC niet te gebruiken tijdens een zwangerschap en niet tijdens borstvoeding.

Vitamine K-antagonisten remmen het hergebruik van vitamine K door het lichaam. Normaal wordt vitamine K wel 1000x opnieuw gebruikt. Vitamine K-antagonist passeert de placenta en komt dus in het bloed van de foetus. Vitamine K is essentieel voor een gezonde opbouw van bot en kraakbeen. Wanneer een VKA gebruikt wordt door de moeder in het eerst trimester is er een reële kans op een verstoorde bot- of kraakbeen ontwikkeling. Daarnaast zijn ook afwijkingen aan de hersenen en het



zenuwstelsel beschreven en bloedingen bij het kindje. De kans op deze afwijkingen neemt toe met de hoogte van de dagelijkse dosering VKA die een moeder nodig heeft; met name bij een dosering > 5 mg warfarine (>2 mg acenocoumarol of >3 mg fenprocoumon) is de kans 35% en dus erg hoog.

Waarom geven artsen dan soms toch een VKA tijdens de zwangerschap? Dit komt doordat bij vrouwen met een mechanische kunsthartklep een behandeling met VKA een veel betere bescherming tegen kleptrombose geeft dan een behandeling met LMWH. Het is dus veel veiliger voor de vrouw. Bij vrouwen met een mechanische kunsthartklep is het daarom erg belangrijk dat de vrouw (en partner) met een zwangerschapswens eerst de cardioloog bezoeken en daar alle risico's voor moeder en kind bespreken voordat ze daadwerkelijk zwanger wordt.

Bovenstaande resulteert in onderstaand advies:

Bij een zwangerschapswens worden vrouwen liefst behandeld met acenocoumarol, dus bij het gebruik van fenprocoumon of een DOAC worden ze overgezet. Als de zwangerschapstest positief is starten ze meteen met LMWH en wordt 5-10 mg vitamine K gegeven voor enkele dagen. Voor vrouwen met hoog tromboserisico mechanische kunsthartkleppen wordt er soms voor gekozen de VKA niet te stoppen. Na de 16^e (soms 12^e) week van de zwangerschap kan LMWH overgezet worden naar VKA, indien de arts of patiënt dit wenst. Rond de 36^e week gaan de meeste vrouwen over naar LMWH, eventueel 2x per dag. Bij vrouwen met een hoog tromboserisico wordt de bevalling meestal gepland om de antistolling zo goed mogelijk te kunnen begeleiden. Borstvoeding kan bij het gebruik van VKA (kindje krijgt vitamine K) of LMWH, niet bij een DOAC. ●

Herseninfarct en -bloeding

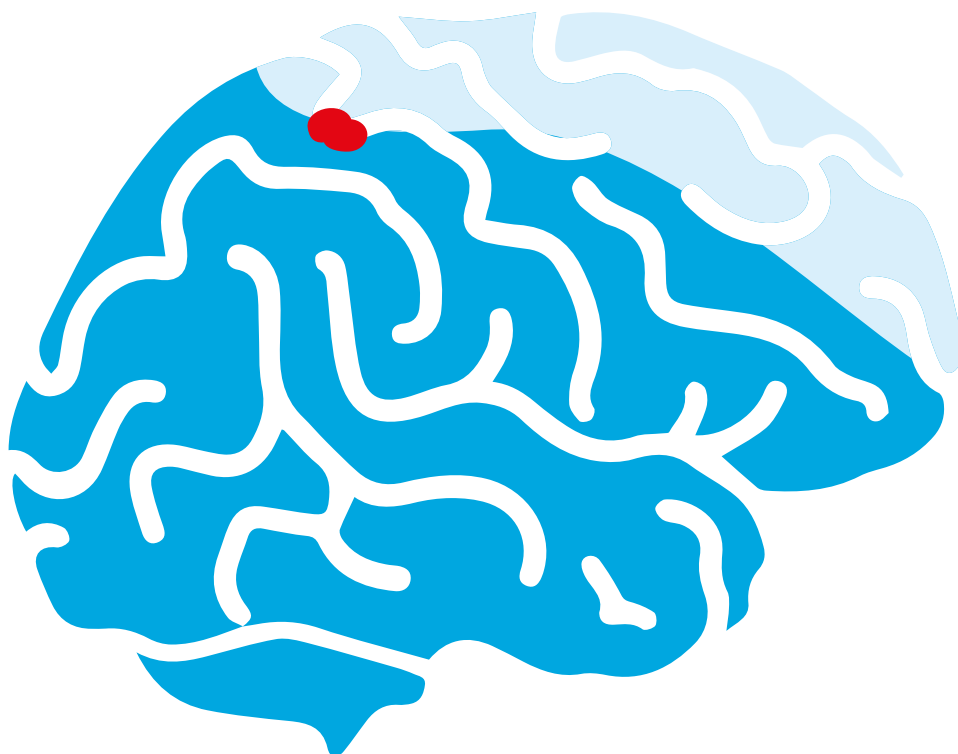
Ron van 't Land

Het herseninfarct is meestal een groot drama voor wie het overkomt en veel van ons trombosedienstwerk is erop gericht dit te voorkomen, vooral bij patiënten met atriumfibrilleren of met een kunsthartklep. Hoewel dat niet altijd lukt (het risico wordt nooit 0%) is een goede antistollingsbehandeling hierin zeer succesvol. De noodzakelijke keerzijde echter van dit resultaat is het optreden van bloedingen. Een bloeding in het hoofd ("intracranieële bloeding") is in dit opzicht altijd een ernstige bloeding, vanwege de grote gevolgen. Daarom verdienen deze bloedingen in en rond de hersenen dan ook bijzondere aandacht. Grofweg kennen we intracranieële bloedingen veroorzaakt door een hoofdletsel en spontane bloedingen.

Om met de spontane bloedingen te beginnen: het meest voorkomend is een bloeding in het hersenweefsel zelf. Aan de hand van de symptomen is dit moeilijk of niet te onderscheiden van een herseninfarct. Omdat dit voor het te volgen beleid wel belangrijk is wordt er bijna altijd een scan gemaakt waarop het verschil te zien is.

Meestal is een traumatische bloeding een zogenaamd "subduraal hematoom", dat wil zeggen een bloeding onder het harde hersenvlies of "dura mater", zeker bij onze oudere populatie patiënten. Het kan laat (na weken) en sluipend beginnen en er wordt niet altijd meteen aan gedacht, zeker niet bij 80-plussers. Kennis ervan is dus belangrijk.

Het is dan ook gewenst om op de trombosedienst een protocol te hebben over het handelen bij melding van een hoofdletsel. Dit geldt zeker voor ouderen waarbij een gering trauma al een subdurale bloeding tot gevolg kan hebben welke vaak laat herkend wordt. De vragen die in een dergelijk protocol door de trombosedienst beantwoord moeten worden zijn: Moeten we met spoed een extra INR prikken? Moeten we de acenocoumarol of fenprocoumon één of meerdere keren overslaan? Moeten we vitamine-K preventief geven? Moeten we de huisarts informeren over het hoofdletsel en het risico op een bloeding? Moeten we een wek-advies adviseren? ●



Transmurale afspraken en tijd voor verbinding in de antistollingszorg

Margriet Piersma

In 2010 constateerde IGZ op grond van de HARM studie (2006) een onvoldoende gesloten trombosezorgketen. Daarom werd de Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling (LSKA, 2012) opgesteld als instrument voor de inrichting en borging van de transmurale keten Antistollingszorg.

Hoe is het nu met de implementatie van de LSKA? Aan de hand van een recente calamiteit blijkt dat het nog altijd 'mis' kan gaan en een PRISMA analyse laat ook duidelijk zien op welke niveaus. De keten is zo sterk als de zwakste schakel en zelfs de periode van het jaar – de feestdagen in december en de meer dan normale overdrachtsmomenten- kan die zijn. Alle partners in de zorgketen moeten hun 'verbeterpunten' ter harte nemen.

Conclusie uit de 'Monitor Zorg gerelateerde Schade 2015/2016' (NIVEL, november 2017) was eveneens dat de potentieel vermijdbare schade en sterfte in de ziekenhuizen sinds 2011/2012 niet verder was gedaald. Dit heeft de verschillende zorgkoepels en de patiëntenfederatie bijeengebracht en geleid tot het rapport 'Tijd voor Verbinding' ter verbetering van de patiëntveiligheid.

Eén van de drie pijlers van het rapport betreft: 'Antistollingszorg en kwetsbare ouderen'. De beschrijving van de problemen en de mogelijke oplossingsrichtingen binnen de antistollingszorg kunnen als volgt worden samengevat:

Tijd voor verbinding

Wat moet beter in de patiëntveiligheid voor antistolling

- Te veel praktijkvariatie in de behandeling van antistolling
- Te weinig (georganiseerde) kennis bij professionals en patiënten/mantelzorgers over antistolling door toenemende complexiteit
- Samenwerking in de keten nog suboptimaal waardoor inefficiëntie en onduidelijkheden
- Complicatieregistratie vindt plaats op lokaal niveau, maar onvoldoende regionaal en landelijk gedeeld



Mogelijke oplossingsrichtingen

- Oplossingen voor betere samenwerking in het zorgproces;
 - realtime beschikbaarheid van (medicatie) gegevens tussen ziekenhuizen en transmuraal
 - meer regie bij de patiënt/mantelzorgers in het zorgproces
- ondersteuning bij de uitvoering van de antistollingsbehandeling
- Vergroten van kennis en expertise op gebied van antistolling
- Professionaliseren van het gesprek over incidenten en complicaties

Voor de antistollingszorg en de VKA zorg in het bijzonder werden tijdens de nascholing een aantal opties genoemd om te komen tot meer integrale antistollingszorg en deze werden ook interactief besproken:

- Opschaling trombosediensdiensten als voorwaarde voor continuïteit
 - Eén backoffice: o.a. centraal doseren, 24/7 bereikbaar, expertise en kwaliteit, ICT / SSO.
- Innovatie, digitalisering, 'patiënt empowerment'
 - zelfmanagement / Near Patient Testing
 - vingerprik (POCT) standaard, patiënt betrekken
 - Patiënten app
- Transmuraal Trombose Expertisecentrum

Take home message:

Het is de hoogste tijd voor verbetering van transmurale afspraken en verbinding om de antistollingszorgketen te borgen ter bevordering van de patiëntveiligheid ... en daar waren alle deelnemers het roerend over eens! ●

Opfris AMTD

Mies Huizenga

Enkele belangrijke onderwerpen uit de cursus Algemeen Medewerker TromboseDienst (AMTD) zijn nog eens besproken.

Stolling werkt snel, lokaal en gereguleerd door een ingewikkeld samenspel van weefselfactor, bloedplaatjes en stollingsfactoren en stollingsremmers in het bloed. Weefselfactor zit in de vaatwand, maar niet op het endotheel van het intacte vat. Bij een wond kunnen bloedplaatjes hieraan binden en een prop vormen. De stollingsfactoren worden hierdoor ook geactiveerd en vormen een fibrinenetwerk dat het stolsel stevig maakt.

Vitamine K is een vetoplosbaar vitamine dat nodig is voor de productie van de stollingsfactoren II, VII, IX en X en de stollingsremmers Proteïne C en Proteïne S in de lever. Het wordt hiervoor door de lever gerecycled. Vitamine K-antagonisten,

acenocoumarol en fenprocoumon, zorgen dat vitamine K niet gerecycled kan worden, waardoor minder stollingsfactoren geproduceerd worden. Door de patiënt bij een hoge INR extra vitamine K te geven, kunnen snel en tijdelijk extra stollingsfactoren aangemaakt worden, zodat de INR daalt.

Afwijkingen aan de hartkleppen, zowel stenose als insufficiëntie, zorgen dat het hart minder goed zijn werk kan doen. Als behandeling worden kleppen gerepareerd: de hartklepplastic, vooral bij de mitralisklep, of vervangen door een mechanische of biologische klepprothese. Bij een biologische klepprothese is slechts tijdelijk antistolling nodig, bij een mechanische levenslang. Door de snelle bloedstroom kan bij een mechanische aortaklepprothese de therapeutische range vaak wat lager zijn, omdat het tromboserisico kleiner is. ●

'Innovatie, nu veranderen voor de toekomst?!'

Helena Pinna, Conny Bekker en Petra Mol

'Hoe laat is het eigenlijk?' Is het vijf voor twaalf voor de trombosediensten? Uit de workshop bleek dat veel trombosediensten inspelen op de verandering in de trombosezorg. De deelnemers brachten als voorbeeld in om meer in te zetten op Near-Patient-Testing, werken met een automatisch plansysteem of doseeradviseurs die thuis doseren. Dat veranderingen tijd kosten, werd helder uit de discussie die ontstond en ook dat niet iedereen wil veranderen. De aanwezigen tijdens de workshop waren verdeeld of de trombosedienst in de huidige organisatievorm niet langer houdbaar is. Er wordt bij verschillende trombosediensten wel de samenwerking opgezocht.

Bij LabWest zoeken we de samenwerking in het project 'Zorg op Maat' met de thuispatiënt. De patiënt die aan huis wordt geprikt, ontvangt bezoek van een opgeleide indicatiesteller. Het doel is om het aantal thuisprikken omlaag te brengen, zonder dat er wordt afgedaan aan de kwaliteit. Samen met de patiënt wordt aan de hand van een vragenlijst en een beslisboom een keuze gemaakt tussen bezoek aan de poli, prikken door thuiszorg, zelfmanagement of thuisprik. Patiënten en medewerkers ervaren het gesprek als bijzonder positief en het aantal thuisprikken is sterk gedaald binnen LabWest in vergelijking met stijging van de landelijke cijfers.

Conclusie

Uit de workshop werd duidelijk dat er zeker wordt geïnnoveerd bij de verschillende trombosediensten en dat we een hoop van elkaar kunnen leren om zo in te kunnen spelen op de veranderende trombosezorg. ●

Overdracht van medicatiegegevens: blik op de toekomst

Angelique van Holfen-Verzantvoort

Gebrekkige overdracht van medicatiegegevens leidt tot onveilige behandelingsituaties en vermijdbare schade voor de patiënten. In 2008 verscheen de eerste "Richtlijn Overdracht van Medicatiegegevens in de keten". De implementatie van deze richtlijn is landelijk onhaalbaar gebleken, met name door het mislukken van het EPD en ontoereikende digitale gegevens-uitwisseling. In 2018 is door 22 partijen uit het zorgveld voortvarend een initiatief ter hand genomen om deze onveilige situatie te keren. Een inhoudelijke update van de Richtlijn is vergeschied. De patiënt krijgt nu een rol bij het actueel en volledig houden van zijn medicatiedossier. De nieuwe Richtlijn is nadrukkelijk gekoppeld aan de Informatiestandaard Medicatieproces

De FNT is nauw betrokken bij de ontwikkeling en implementatie van de Richtlijn en Informatiestandaard. De eerste testen met inbouw van enkele bouwstenen en de LSP koppeling - door ASolutions, trombosedienst informatiesysteem Trodis - zijn succesvol verlopen.

¹ Nictiz is het expertisecentrum e-health en is o.a. verantwoordelijk voor informatiestandaarden (zoals bijv. acute zorg en medicatieveiligheid)

² De Vereniging van Zorgaanbieders voor Zorgcommunicatie (VZVZ) beheert het Landelijk Schakelpunt (LSP). VZVZ zorgt ervoor dat de uitwisseling van medische gegevens via dit 'netwerk' technisch en organisatorisch goed verloopt. ●



De Informatiestandaard Medicatieproces – gebouwd door Nictiz¹ en VZVZ² - is een set afspraken waardoor medicatie gegevens vanaf voorschrijven tot en met gebruik tussen verschillende systemen digitaal overgedragen kunnen worden. De afspraken betreffen registratie van gegevens en ICT infrastructuur. De stappen in het medicatieproces zijn daarvoor vertaald naar "bouwstenen" in de digitale systemen waarin medicatiegegevens op eenduidige wijze geregistreerd worden. De systemen kunnen dan onderling gegevens uitwisselen. Voor de ontwikkeling van de ICT infrastructuur en koppeling aan het LSP² zijn de routes en verbindingen in kaart gebracht die nodig zijn voor een volledige uitwisseling van gegevens.

De impact van de vingerprik op het contact met de patiënt

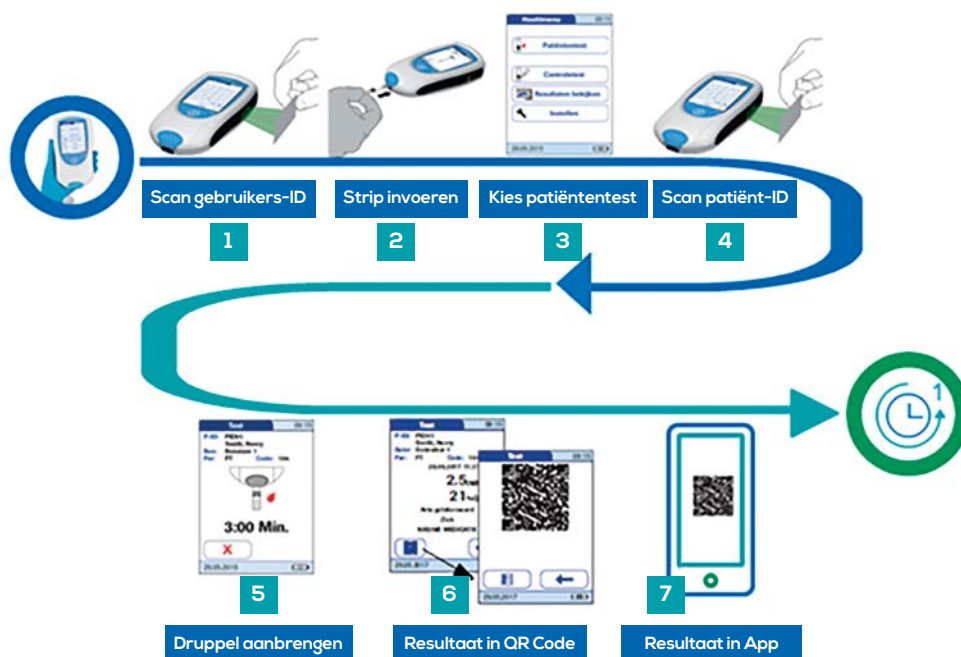
Dineke van Dolder

De Trombosedienst voor het Gooi is in oktober 2017 overgestapt op de vingerprik in combinatie met een speciaal ontworpen web-based app, waarmee alle relevante informatie tijdens de bloedafname direct digitaal naar het patiëntendossier wordt verzonden.

Wij hebben de beoordeling van deze verandering in onze dienstverlening door onze patiënten en door onze medewerkers (na resp. 3 maanden en na 1,5 jaar) op rij gezet. Tevens analyseren wij de impact en de mogelijkheden van de transitie naar de vingerprik op de dagelijkse organisatie van de trombosedienst.

Resultaat: Patiënten waarderen vooral positief dat de INR direct bekend is en nemen een actievere houding aan. Deze verandering in het contact wordt door de medewerkers als positief ervaren. De impact op de organisatie van de trombosedienst liet eerst op zich wachten, maar is nu duidelijk waarneembaar. Medewerkers zijn meer "buiten de deur", de administratie en telefonische contacten zijn sterk afgenomen, het doseren wordt eerder afgerond.

De vingerprik biedt mogelijkheden om de regie van de behandeling meer bij de patiënt te leggen. ●



Moeilijk instelbare patiënten

Sjef van de Leur

Er zijn vele redenen dat een patiënt voor de trombosedienst moeilijk instelbaar is op acenocoumarol of fenprocoumon. De tijd dat een patiënt zich in de Time in Therapeutic Range (TTR) bevindt is te laag en behoeft een ingreep door de trombosedienst.

Hoofdstuk 6 'oorzaken van instabiliteit in de 'Kunst van het doseren' biedt al veel antwoorden en kan gebruikt worden bij het onderzoek naar een lage TTR. Daarnaast zijn er nog andere mogelijkheden om een patiënt een optimale antistollingsbehandeling te geven:

- Acenocoumaroldoseringen in een lage dagelijkse dosis (minder dan 1 tablet per dag) komt steeds meer voor bij het ouder worden van de populatie bij de trombosediensten. Fenprocoumon kan dan als alternatief gebruikt worden en geeft een veel betere TTR.
- DOAC kan als alternatief gebruikt worden bij langdurige, sterke schommelingen van de INR en bij verminderde cognitie van de patiënt. DOAC's kunnen in een weekdoos of ander geneesmiddel distributiesysteem (zoals de zgn. Baxter) verdeeld worden.
- Interventie door een antistollingscoach of doseerkundige bij de patiënt thuis of op de poli. Op deze wijze kan individuele zorg aan de patiënt verleend worden.

- Is de indicatie voor antistolling, nog wel juist. Verwijzers van patiënten hebben vaak geen zicht meer op de patiënt als die onder behandeling van de trombosedienst komt. Oudere indicaties gelden mogelijk niet meer en patiënten kunnen mogelijk geheel stoppen met de antistollingstherapie of kunnen overgezet worden op een trombocytenaggregatiemremmer.
- De cognitie van de patiënt. In de ouder wordende populatie speelt verlies van cognitie een steeds grotere rol. Er zijn zelfs studies dat er een relatie is tussen atriumfibrilleren en dementie. (Field et al. Incident Atrial Fibrillation, Dementia and the role of anticoagulation, Thromb Haemost 2019; DOI 10.1055/s-0039-1683429). Voor trombosediensten een extra grote uitdaging. ●





FEDERATIE VAN NEDERLANDSE
TROMBOSEDIENTEN

Colofon

Redactie: Mw. drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer

Dr. J.S. Biedermann, arts-onderzoeker Erasmus Medisch Centrum / Star-SHL, Rotterdam, internist in opleiding, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft

Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT

Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN

Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 2-2019 is vrijdag 12 juli 2019 ● ISSN: 1380-2232
