

tromnibus

Van de redactie

Voor u ligt de eerste editie van Tromnibus in 2016. De redactie is verheugd u te kunnen melden dat zij weer op volle sterkte is na het vertrek van Ton van den Besselaar en Margriet Piersma. De oproep voor de invulling van deze vacatures heeft geleid tot de komst van drie nieuwe redactieleden.

Dit zijn:

Maarten Beinema, medisch leider van de trombosedienst Deventer.

Jossi Biedermann, arts-onderzoeker bij de trombosedienst Star-MDC (Rotterdam) en het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.

René Niessen, klinisch chemicus bij de trombosedienst Medlon (Enschede / Hengelo).

Samen met de andere redactieleden, Annemieke Horikx, Marieke Kruijff en Norbert Groenewegen hebben zij deze editie voor u samengesteld.

De inhoud van de Tromnibus is weer zeer gevarieerd. We beginnen met een artikel van Suzanne Bleker (AMC, Amsterdam) over behandelstrategieën en het klinisch beloop van diepe en oppervlakkige arm vene trombose. Janneke Hendriksen (UMC Utrecht) geeft een samenvatting van haar eerder in BMJ gepubliceerde artikel "Diagnostic Prediction Models for Suspected Pulmonary Embolism: systematic review and independent external validation in primary care". Het artikel van Anke Hilse Maitland – Van der Zee gaat over de vergelijking van doseringsalgoritmes op basis van klinische gegevens voor acenocoumarol en fenprocoumon met de standaardbehandeling in Nederland. Annemarie Venemans (LUMC, Leiden) beschrijft de invloed van klinische risicofactoren op het risico op veneuze trombose bij langeafstandsvluchten. Ons nieuwe redactielid Jossi Biedermann beschrijft in zijn artikel dat de overeenkomst tussen de CoaguChek XS en Hepato Quick INR resultaten afhangt van de hoogte van de INR. En we besluiten deze editie met een aantal samenvattingen van presentaties die zijn gehouden tijdens de landelijke FNT-Nascholingsdag op 9 april 2016 in Apeldoorn.

De redactie wenst u veel leesplezier!



Algemeen

01 Van de redactie

Medisch

02 Behandelstrategieën en het klinisch beloop van diepe en oppervlakkige arm vene trombose

05 Samenvatting “Diagnostic Prediction Models for Suspected Pulmonary Embolism: systematic review and independent external validation in primary care.”
BMJ 2015;351:h4438

07 Vergelijking van de doseringsalgoritmes op basis van klinische gegevens voor acenocoumarol en fenprocoumon met de standaardbehandeling in Nederland.

14 Vliegen en veneuze trombose: invloed van klinische risicofactoren

16 De overeenkomst tussen Coaguchek XS en Hepato Quick INR resultaten hangt af van de hoogte van de INR

FNT

18 Samenvattingen presentaties Nascholingsdag 2016

18 Wat doet de uroloog zoal (om uw werk ingewikkeld te maken)?

19 Antistolling bij kinderen

19 Diagnostiek en behandeling van de longembolie anno 2016

20 Casus uit de praktijk. (Anti-)stollen of niet; dat is de vraag...

21 ISO accreditatie: Wat is de bedoeling en wat heb ik er aan?

21 Mindfulness: anticoagulans tegen mentale stolsels?

22 Wat is de standaard bij interacterende medicatie?

22 Het nieuwe werken: Vingerprik, Gouden Standaard

24 Het nieuwe werken: Antistolling in de medicatierol

24 Het nieuwe werken: SMARTOUR

Behandelstrategieën en het klinisch beloop van diepe en oppervlakkige arm vene trombose

Auteurs: Suzanne M. Bleker¹, Nick van Es¹, Ankie Kleinjan¹, Harry R. Büller¹, Pieter W. Kamphuisen², Anita Aggarwal³, Jan Beyer-Westendorf⁴, Giuseppe Camporese⁵, Benilde Cosmi⁶, Thomas Gary⁷, Angelo Ghirarduzzi⁸, Karin Kaasjager⁹, Teresa Lerede¹⁰, Peter Marschang¹¹, Karina Meijer², Hans-Martin Otten¹², Ettore Porreca¹³, Marc Righini¹⁴, Peter Verhamme¹⁵, Sanne van Wissen¹⁶, Marcello Di Nisio¹³

Affiliaties:

1 Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

2 University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

3 Veterans Affairs Medical Center, Associate Professor, George Washington University, Washington, DC

4 Division “Thrombosis Research” and Division “Angiology”, Dresden University Clinic, Dresden, Germany

5 University Hospital of Padova, Padova, Italy

6 University of Bologna, Bologna, Italy

7 Medical University, Abteilung für Angiologie, Graz, Austria

8 Department of Internal Medicine, Company-Institute for Hospitalization and Care Scientific - Arcispedale Santa Maria Nova, Reggio Emilia, Italy

9 University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

10 USC Immunoematologia e Medicina Transfusionale, Emostasi e Trombosi, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

11 Department of Internal Medicine, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

12 Slotervaart Hospital, Amsterdam, The Netherlands

13 Dipartimento di Medicina e Scienze dell’Invecchiamento, Università “G. D’Annunzio”, Chieti, Italy

14 Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

15 University Hospital Leuven, Centre for Molecular and Vascular Biology, Leuven, Belgium

16 Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, The Netherlands

Introductie

Veneuze trombose in de vena radialis, ulnaris, brachialis, axillaris, subclavia, jugularis interna of brachiocephalica wordt aangeduid als ‘arm vene trombose’. Bij veneuze trombose in de vena cephalica of basilica is er sprake van een oppervlakkige tromboflebitis ⁽¹⁾. Ongeveer 4% tot 10% van alle diep veneuze trombose (DVT) betreft veneuze trombose in de arm ⁽²⁻⁴⁾. Meer dan 40% van de patiënten met DVT van de arm heeft een onderliggende maligniteit ⁽⁵⁾.

Er zijn geen gerandomiseerde studies die de behandeling van arm vene trombose hebben geëvalueerd. Slechts enkele studies, meestal met kleine aantallen patiënten, hebben prospectief het klinisch beloop van DVT van de arm onderzocht ^(4,6-14). Er zijn geen studies die de uitkomsten van oppervlakkige tromboflebitis van de arm hebben geëvalueerd. Potentiële complicaties van DVT van de arm en oppervlakkige tromboflebitis op de lange termijn zijn recidief veneuze trombo-embolie (VTE), mortaliteit, het post-trombotisch syndroom (PTS) en bloedingen tijdens behandeling met anticoagulantia.

Het doel van deze cohort studie was om de huidige behandelstrategieën voor diepe en oppervlakkige veneuze trombose van de arm in kaart te brengen en om het risico op recidief VTE, mortaliteit, post-trombotische symptomen en antistollings-gerelateerde bloedingen te evalueren. Tot slot onderzochten wij de associatie tussen kanker en recidief VTE, en de impact van arm vene trombose op de overleving van kankerpatiënten.

Methoden

Follow-up data werden verzameld van volwassen patiënten met een klinische verdenking op een arm vene trombose, die van januari 2010 tot juni 2012 werden geïncludeerd in de ARMOUR studie, een prospectieve, internationale, multicenter studie waarin de effectiviteit en veiligheid van een diagnostisch algoritme werd onderzocht ⁽¹⁵⁾. In de huidige studie werden gegevens over de behandeling en het klinisch beloop van patiënten met bevestigde arm vene trombose en/of oppervlakkige tromboflebitis verzameld. Daarnaast werden uitkomstgegevens verzameld van kankerpatiënten waarbij arm vene trombose werd uitgesloten.

Resultaten

Van de 406 patiënten met een verdenking op een arm vene trombose die werden geïncludeerd in de ARMOUR studie, hadden 104 (26%) en 57 (14%) patiënten respectievelijk een diep veneuze en oppervlakkige trombose van de arm. Follow-up was compleet in 98% van de patiënten met een mediane follow-up duur van 3,5 jaar (interkwartielafstand [IKA] 3,0 tot 4,0). De patiëntkarakteristieken zijn samengevat in Tabel 1.

Antistollingsbehandeling werd gestart bij 100 patiënten met DVT van de arm (98%), met een mediane behandelduur van 182 dagen (IKA 91 tot 365). Voor de lange-termijn (de periode na de eerste vijf tot tien dagen na diagnose) werd 56% met vitamine K-antagonisten (VKA) behandeld en 41% met laag moleculairgewicht heparine (LMWH). Van de kankerpatiënten werd 78% behandeld met LMWH. Een steunkous



werd voorgeschreven aan 30% van de patiënten, en van de 33 patiënten met een centraal veneuze katheter of port-a-cath werd de katheter verwijderd bij twee patiënten (6%).

In totaal ontwikkelden negen patiënten (9%) een recidief VTE, waarvan er vijf optraden tijdens antistolling (twee tijdens LMWH en drie tijdens VKA gebruik). Er overleden 26 patiënten (26%), wat in 70% van de gevallen te wijten was aan een onderliggende maligniteit. Van 72 patiënten konden gegevens over post-trombotische klachten worden verzameld; twintig (28%) hadden milde klachten ontwikkeld en zes (8%) rapporteerden matige klachten. Elf van de 100 behandelde patiënten (11%) kregen een bloeding tijdens gebruik van antistolling waarvan er vijf werden geclassificeerd als een majeure bloeding.

Van de 57 patiënten met een oppervlakkige tromboflebitis van de arm, werden er 40 (73%) behandeld met antistolling, voor een mediane duur van 42 dagen (IKA 30 tot 42). LMWH werd voor de lange-termijn behandeling voorgeschreven aan 68%, meestal in een intermediaire dosis, en fondaparinux werd voorgeschreven aan 25%. Een steunkous werd voorgeschreven aan 31% van de patiënten.

Eén patiënt met een geïsoleerde oppervlakkige tromboflebitis en een gemetastaseerd coloncarcinoom ontwikkelde een abdominale VTE 996 dagen nadat antistolling was gestaakt. Geen van de zeventien patiënten die antistolling werd onthouden, ontwikkelde een recidief VTE. In totaal overleden achttien patiënten (33%), waarvan 56% gerelateerd aan een onderliggende maligniteit. Van 34 patiënten werden data over post-trombotische klachten verzameld; elf van hen (32%) rapporteerde milde symptomen. Er traden geen bloedingscomplicaties op bij de 40 patiënten die voor hun oppervlakkige tromboflebitis werden behandeld met antistolling.

Van de 137 patiënten met kanker die werden geïncludeerd in de ARMOUR studie, werden er 43 (31%) gediagnosticeerd met arm vene trombose, en in 75 patiënten (55%) werd een DVT uitgesloten. Het risico op een recidief VTE was ongeveer tweemaal hoger in patiënten met kanker ten

opzichte van de patiënten zonder kanker (18% vs. 7,5%; hazard ratio [HR] 2,2, 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,6-8,2, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht). Na 3,5 jaar follow-up (IKA 2,6 tot 4,2) was de cumulatieve overleving onder kankerpatiënten met arm vene trombose 47% versus 58% in kankerpatiënten zonder arm vene trombose (HR 0,8, 95% BI 0,4-1,4, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en type kanker).

Conclusie

Het merendeel van de behandelend artsen volgt de aanbevelingen in de richtlijn van het American College of Chest Physicians (ACCP), die bij gebrek aan direct bewijs grotendeels zijn geëxtrapoleerd vanuit aanbevelingen voor de behandeling van DVT en oppervlakkige tromboflebitis van het been⁽¹⁶⁾. Het risico op een recidief VTE tijdens en na behandeling met antistolling was relatief laag bij patiënten met DVT van de arm, en verwaarloosbaar bij patiënten met oppervlakkige tromboflebitis. De mortaliteit is hoog bij

beide aandoeningen, hoewel dit voor het grootste deel verklaard wordt door de hoge prevalentie van onderliggende maligniteit. Post-trombotische klachten na diepe en oppervlakkige arm vene trombose waren relatief zeldzaam en meestal mild. Er was een aanzienlijk risico op een majeure bloeding tijdens de behandeling met antistolling voor DVT van de arm. Kankerpatiënten hebben een hoger risico op recidief VTE en hebben waarschijnlijk baat bij een langdurige behandeling met antistolling.

Gepubliceerd

Bleker SM, van Es N, Kleinjan A, Büller HR, Kamphuisen PW, Aggarwal A, Beyer-Westendorf J, Camporese G, Cosmi B, Gary T, Ghirarduzzi A, Kaasjager K, Lerede T, Marschang P, Meijer K, Otten HM, Porreca E, Righini M, Verhamme P, van Wissen S, Nisio MD. Current management strategies and long-term clinical outcomes of upper extremity venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016 Feb 11 (ePub ahead of print)

Tabel 1. Patiënt karakteristieken van de studie populatie

Karakteristiek	Patiënten met DVT van de arm	Patiënten met oppervlakkige tromboflebitis van de arm
	N=102	N=55
Leeftijd in jaren, gemiddelde ± SD	54 ± 17	56 ± 17
Mannelijk geslacht, n (%)	44 (43)	31 (56)
Risicofactoren voor veneuze tromboembolie, n (%)		
Kanker	42 (41)	19 (35)
Centraal veneuze katheter	44 (43)	8 (15)
Centraal veneuze lijn	3 (7)	1 (13)
Port-a-cath	30 (68)	5 (63)
Pacemaker	11 (25)	2 (25)
Recente immobilisatie en/of chirurgie	12 (12)	10 (18)
Voorgeschiedenis van veneuze tromboembolie	5 (5)	5 (9)
Oestrogeen gebruik	12 (12)	2 (4)
Trombofilie	6 (6)	7 (13)
'Frequent repetitive movements'	8 (8)	3 (6)
Geen duidelijke uitlokkende factor aanwezig	27 (27)	17 (31)
Perifere veneuze katheter, n (%)	10 (10)	22 (40)
Dyspneu of thoracale pijn, n (%)	10 (10)	3 (6)
Longembolie als nevendiagnose*	2 (2)	0
Lokatie van de trombose, n (%)		
Distaal	8 (8)	
Proximaal	90 (88)	
Onbekend	4 (4)	

* Evaluatie werd niet routinematig uitgevoerd, maar enkel op basis van klinische inschatting.

DVT: diepe veneuze trombose; SD: standaarddeviatie

Referenties

- Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis: a review. *Am J Med* 2011; 124: 402-7.
- Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in the population-based Malmö thrombophilia study (MATS). *Epidemiology, risk factors, recurrence risk, and mortality. Thromb Res* 2010; 125: e335-8.
- Joffe HV., Kucher N, Tapson VF, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis: A prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004; 110: 1605-11.
- 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: 143-8.

5. Bernardi E, Pesavento R, Prandoni P. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 729–36.
6. Flinterman LE, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, et al. Recurrent thrombosis and survival after a first venous thrombosis of the upper extremity. *Circulation* 2008; 118: 1366–72.
7. Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 329: 484–5.
8. Savage KJ, Wells PS, Schulz V, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1008–10.
9. Lee WA, Hill BB, Harris EJ, et al. Surgical intervention is not required for all patients with subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2000; 32: 57–67.
10. Lee AYY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1404–8.
11. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1650–3.
12. Lechner D, Wiener C, Weltermann A, et al. Comparison between idiopathic deep vein thrombosis of the upper and lower extremity regarding risk factors and recurrence. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1269–74.
13. Rathbun SW, Stoner JA., Whitsett TL. Treatment of upper-extremity deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1924–30.
14. Baumann Kreuziger L, Cote L, Verhamme P, et al. A RIETE registry analysis of recurrent thromboembolism and hemorrhage in patients with catheter-related thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lym Dis* 2015; 3: 243–50.
15. 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: 451–7.
16. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, 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 – 94S.

Samenvatting “Diagnostic Prediction Models for Suspected Pulmonary Embolism: systematic review and independent external validation in primary care.” *BMJ* 2015;351:h4438

Hendriksen J.M.T. ¹, Geersing G.J. ¹, Lucassen W.A.M. ², Erkens P.M.G. ³, Stoffers H.E.J.H. ³, van Weert H.C.P.M. ², Büller H.R. ², Hoes A.W. ¹, Moons K.G.M. ¹

¹ UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, afdeling Klinische epidemiologie en afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht

² AMC Amsterdam, afdeling Huisartsgeneeskunde en afdeling Vasculaire geneeskunde

³ UMC Maastricht, afdeling Huisartsgeneeskunde, CAPHRI School for Public Health and Primary Care.

Samenvatting

De nieuwe NHG-richtlijn voor de diagnostiek van longembolie (2015) adviseert huisartsen de Wells beslisregel, in combinatie met een point-of-care D-dimeertest, te gebruiken bij het vermoeden van een longembolie. In meer dan 40% van deze patiënten kan de diagnose op deze manier veilig worden uitgesloten zonder verwijzing naar de tweede lijn. Naast de Wells beslisregel zijn er echter meerdere klinische beslisregels ontwikkeld in de tweede lijn. Gezien de verschillen in de incidentie van longembolie in de eerste en tweede lijn, en de niet-geselecteerde patiëntpopulatie in de huisartspraktijk is het de vraag of beslisregels, ontwikkeld in een tweedelijns omgeving,

bruikbaar zijn in de eerste lijn. Geen van deze modellen is tot op heden gevalideerd in de huisartspraktijk en de bruikbaarheid, veiligheid en efficiëntie is onbekend. In het artikel, vorig jaar september verschenen in de *BMJ*, gingen de auteurs allereerst op zoek naar alle beslisregels die gemakkelijk te gebruiken zijn in de eerste lijn. Hiervoor zochten zij met een literatuuronderzoek naar alle ontwikkelde klinische beslisregels voor het uitsluiten voor longembolie. Van de tien ontwikkelde klinische beslisregels voor het uitsluiten van longembolie waren er acht geschikt om te gebruiken in de huisartspraktijk: drie varianten van de Wells beslisregel, twee varianten van de gereviseerde Geneva score, de gereviseerde Pisa score,

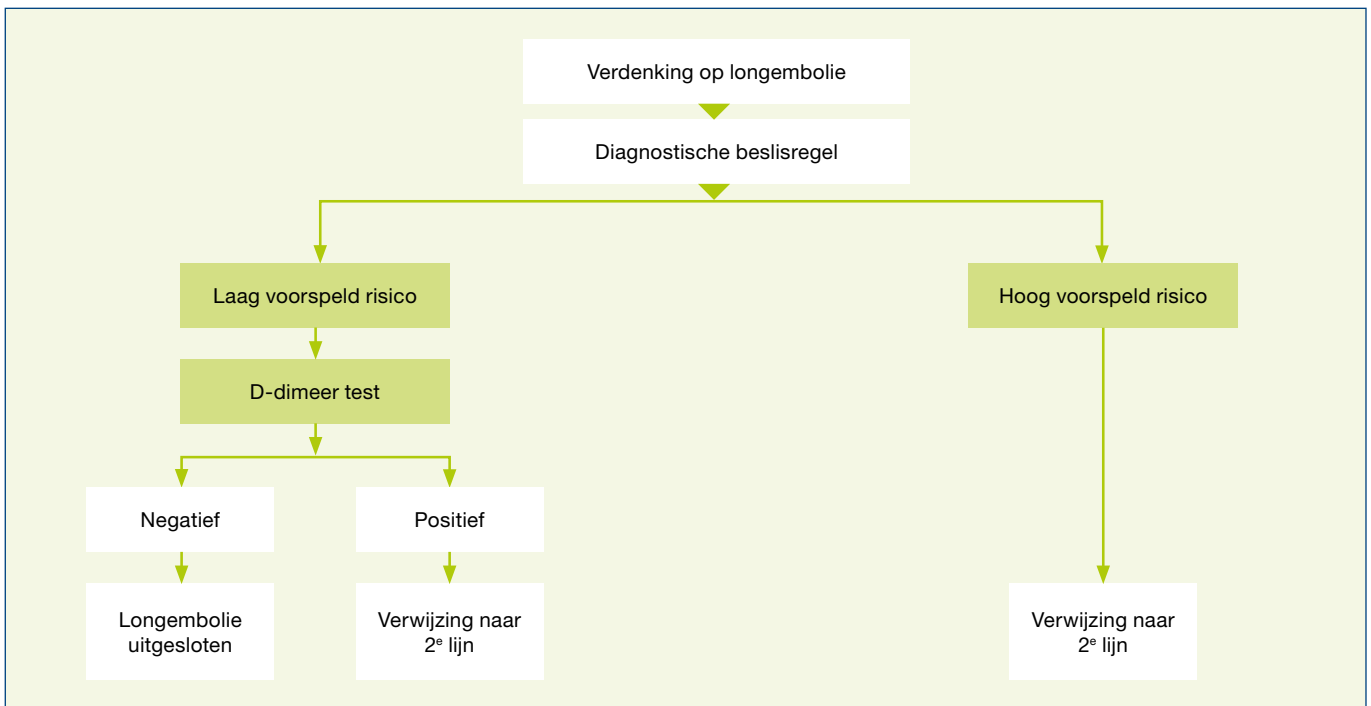
de PERC en de Charlotte-regel. Voor het valideren van de beslisregels in de eerste lijn maakte men gebruik van een (eerder prospectief verzamelde) dataset van 598 patiënten bij wie de huisarts een longembolie vermoedde, het AMUSE-2 cohort. Omdat in deze dataset gegevens over zuurstofsaturatie en lichaamstemperatuur ontbraken, konden de gereviseerde Pisa-regel, de PERC en de Charlotte-regel helaas niet worden gevalideerd.

Vervolgens werden de efficiëntie en de veiligheid van de vijf overgebleven beslisregels geanalyseerd. 'Efficiëntie' wijst hierin op het percentage patiënten uit het gehele cohort met een lage voorspelde kans op longembolie. Hoe hoger dit percentage, hoe meer patiënten niet verwezen hoeven te worden naar de tweede lijn. 'Veiligheid' omvat hierin het percentage dat geclassificeerd was als laag risico patiënt maar toch een longembolie bleek te hebben. Hoe lager dit percentage, hoe groter de veiligheid. Tot slot werden de verschillen in veiligheid tussen de beslisregels berekend.

Met elk van de vijf onderzochte beslisregels kon de diagnose longembolie worden uitgesloten in 44%-48% van alle verdenkingen ('efficiëntie'). De veiligheid bleek echter groter bij het gebruik van één van de Wells beslis-

regels in vergelijking met het gebruik van beide gereviseerde Geneva modellen (percentage gemiste longembolieën in de laag risico groep van de gesimplificeerde Wells bedroeg 1,2% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,2% tot 3,3%) en van de gesimplificeerde gereviseerde Geneva 3,1% (95%BI 1,4% tot 5,9%), met een absoluut verschil van -1,98% (95%BI -3,33% - -0,74%).

Op basis van bovenstaande resultaten concludeerden de auteurs dat met de gesimplificeerde Wells beslisregel en de gereviseerde Geneva score bij vier van de tien verdachte patiënten een longembolie uitgesloten kan worden als zowel de score als D-dimeer bepaling laag of negatief zijn (zie figuur 1). Gebruik van de originele en gesimplificeerde gereviseerde Geneva score, in combinatie met een D-dimeer bepaling, is echter minder veilig, in vergelijking met het gebruik van een van de Wells beslisregels in de huisartspraktijk. Met de gesimplificeerde, gemodificeerde of originele Wells beslisregel wordt bij laag risico patiënten minder dan 2% van de van longembolie verdachte patiënten de diagnose ten onrechte niet gesteld. De huisarts kan daarom bij een verdenking longembolie het beste één van deze Wells regels gebruiken, gecombineerd met een (point-of-care) D-dimeer test.



Figuur 1. Stroomdiagram van het diagnostische traject bij een verdenking op longembolieën in de huisartspraktijk

Vergelijking van de doseringsalgoritmes op basis van klinische gegevens voor acenocoumarol en fenprocoumon met de standaardbehandeling in Nederland

Y. Zhang¹, A. de Boer¹, T. I. Verhoef², Felix J.M. van der Meer³, Saskia Le Cessie⁴, Anke H. Maitland-van der Zee^{1*}, namens de EU-PACT groep[^].

*corresponderende auteur

¹ Afdeling Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht. PO Box 80082, 3508 TB Utrecht, Nederland.

E-mail: a.h.maitland@uu.nl. T: (+31) (0) 6-22736715. Fax: (+31) (0) 30-2539166.

² Department of Applied Health Research, University College London, Gower Street WC1E 6BT, Londen, Verenigd Koninkrijk.

³ Afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, Nederland.

⁴ Afdeling Klinische Epidemiologie en Medische Statistiek, Leids Universitair Medisch Centrum, Gebouw 1, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Nederland.

[^] De leden van de EU-PACT groep zijn:

Rita Barallon, LGC Limited, Middlesex, UK

Anthonius de Boer, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

Ann Daly, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Farhad Kamali, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Anke-Hilse Maitland-van der Zee, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

Ken Redekop, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands

Vangelis G. Manolopoulos, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Munir Pirmohamed, University of Liverpool, Liverpool, UK

Frits R. Rosendaal, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Mia Wadelius, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Samenvatting

Er zijn geen klinische trials gedaan naar de vraag in hoeverre een oplaaddoseringsalgoritme voor vitamine K-antagonisten (VKA) op basis van klinische gegevens het percentage tijd met de INR binnen het therapeutisch gebied kan verbeteren. Dit in tegenstelling tot de klinische trials die het effect van het genotyperen (meestal in combinatie met klinische gegevens) bestuderen. Het doel van de huidige studie was het antistollingseffect van de klinische oplaaddoseringsalgoritmes voor acenocoumarol en fenprocoumon te vergelijken met de standaardbehandeling in Nederland in een observationele setting.

Een oplaaddoseringsalgoritme op basis van klinische gegevens

Een doseringsalgoritme voor het berekenen van de oplaaddosering van acenocoumarol of fenprocoumon op basis van de leeftijd, het geslacht, het gewicht en het gebruik van amiodaron in de eerste drie dagen van de VKA-behandeling.

De standaardbehandelingsgroep bestond uit patiënten van de Nederlandse trombosediensten uit de observationele pre-EU-PACT studie. Voor de algoritmegroep gebruikten wij de gegevens van de Nederlandse deelnemers van de gerandomiseerde EU-PACT trial behandeld aan de hand van een doseringsalgoritme op basis van klinische

gegevens. In elke groep werd het percentage tijd binnen (INR 2,0-3,5), onder (INR<2,0), en boven (INR>3,5) het therapeutisch gebied in de eerste twaalf weken van de behandeling met acenocoumarol en fenprocoumon berekend. In vergelijking met de standaardbehandelingsgroep (n=272), leidde het klinisch doseringsalgoritme voor acenocoumarol (n=82) tot een verhoging van het percentage tijd binnen het therapeutisch gebied (74,3% versus 68,0%; 95% Betrouwbaarheidsinterval (BI) van het verschil: 0,5% -11,8%), tot een verlaging van het percentage tijd met INR< 2,0 en INR>3,5 in de weken 2-12 van de behandeling. Het gebruik van het klinisch algoritme voor fenprocoumon resulteerde niet in een verlenging van de tijd binnen of boven het therapeutisch gebied, maar wel in een significante verhoging van het percentage tijd onder het therapeutisch gebied (INR<2,0; n=82). Wij concluderen dat het gebruik van het klinisch doseringsalgoritme voor acenocoumarol tot verbetering van de antistollingsbehandeling in de eerste 2-12 weken leidt. Er was geen statistisch significant verschil in het antistollingseffect tussen de standaardbehandeling en het klinisch algoritme voor fenprocoumon.

Inleiding

Vitamine K-antagonisten (VKA), acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine, zijn effectieve orale antistollingsmiddelen voor de behandeling en preventie van trombo-embolieën¹.

Het gebruik van VKA is gecompliceerd door een grote variabiliteit in de benodigde dosering van patiënten. Het antistollingseffect wordt regelmatig gecontroleerd door het meten van de INR (International Normalized Ratio) en kan worden gecorrigeerd door de dosering aan te passen. Er is een aantal geautomatiseerde doseringsalgoritmes voor VKA ontwikkeld, die de antistollingsbehandeling verbeteren ten opzichte van de standaarddosering². In Nederland worden dergelijke algoritmen (bijvoorbeeld TRODIS, TDAS, PortaVita) gebruikt door de trombose-diensten³.

De individuele dosis van de VKA hangt van een aantal determinanten af, met name de leeftijd, het geslacht, de lengte, het gebruik van comedicaatie, wisselende intake van vitamine K en genetische varianten in *CYP2C9* en *VKORC1* genen⁴. De afgelopen jaren zijn doseringsalgoritmes voor VKA op basis van deze determinanten ontwikkeld en getest in gerandomiseerde, multicentrische, gecontroleerde trials. De **Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (COAG)** trial en de **European Pharmacogenetics of Anticoagulants Therapy (EU-PACT)** trial hebben de effectiviteit van doseringsalgoritmes op basis van klinische en genetische gegevens vergeleken met algoritmes op basis van alleen klinische gegevens voor respectievelijk warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon^{5,6}. De warfarine arm van de EU-PACT trial vergeleek een genetisch doseringsalgoritme met de standaard oplaaddosering⁷. Alle trials hadden hetzelfde primaire eindpunt, het percentage tijd binnen het INR therapeutisch gebied (INR 2,0-3,0) in de eerste twaalf weken van de behandeling. In de EU-PACT acenocoumarol/fenprocoumon trial en de COAG trial werd geen statistisch significant verschil in het primaire eindpunt tussen de twee doseringsmethoden gevonden. Wel werd er in de EU-PACT acenocoumarol/fenprocoumon trial een statistisch significant effect van het genotyperen in de eerste vier weken van de behandeling gezien (gemiddeld 5,3% meer tijd binnen het therapeutisch gebied). De warfarine arm van de EU-PACT trial heeft een statistisch significant verschil in de primaire uitkomst tussen de groepen aangetoond. De tijd binnen de therapeutische range was gemiddeld 7% hoger in de interventiegroep dan in de controlegroep. Omdat geen enkel van de gerandomiseerde trials een vergelijking heeft kunnen maken tussen alle de drie doseringsmethodes (de genetisch-klinisch, en klinisch algoritmes en de standaardbehandeling), blijft het onduidelijk wat het effect van een klinisch oplaadalgoritme ten opzichte van de standaardbehandeling is. Het International Warfarin Pharmacogenetics consortium (IWPC) heeft eerder aangetoond dat de stabiele dosis van warfarine beter voorspeld kon worden bij het gebruiken van een klinisch algoritme dan bij het gebruiken van de standaard oplaaddosering.⁸ Wij veronderstelden dat het gebruik van een klinisch algoritme voor acenocoumarol of fenprocoumon in een beter antistollingseffect zou kunnen resulteren dan de standaardbehandeling. Aangezien het zeer onwaarschijnlijk is dat er nog een trial op dit onderwerp uitgevoerd wordt, vergelijken we in deze studie de klinische algoritmes voor acenocoumarol en fenprocoumon van de EU-PACT trial met een historische controle groep behandeld met de standaard antistollingszorg in Nederland.

Methoden

Studieopzet en patiëntenpopulatie

Voor de huidige studie zijn de gegevens van de Nederlandse acenocoumarol- en fenprocoumon patiënten van de EU-PACT trial en van de pre-EUPACT studie gebruikt^{6,9}. De EU-PACT studie was een gerandomiseerde, multicentrische, gecontroleerde trial naar de effectiviteit van het genotyperen voor de start van acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine⁶. De acenocoumarol trial is uitgevoerd in Nederland en Griekenland en de fenprocoumon trial in Nederland. In de EU-PACT trial zijn de startende patiënten die acenocoumarol en fenprocoumon gebruiken en ouder zijn dan achttien jaar met atriumfibrilleren of veneuze trombo-embolie geïnccludeerd en gerandomiseerd in 1:1 ratio in twee groepen⁶. In de interventiegroep van de EU-PACT trial is de oplaaddosering berekend met een algoritme op basis van zowel klinische (de leeftijd, het geslacht, het gewicht, het gebruik van amiodaron) als genetische gegevens (de *CYP2C9* en *VKORC1* genotypen)⁹. Andere geneesmiddelen, die interactie met VKA hebben, zijn niet meegenomen in het algoritme, omdat deze geneesmiddelen niet zijn geassocieerd met de voorspelde stabiele dosering en de verklaarde doseringsvariatie niet verhoogden bij de ontwikkeling van het algoritme⁹. In de controlegroep werd een algoritme gebaseerd op alleen klinische gegevens gebruikt. Gedurende de eerste drie dagen van de trial hebben de patiënten in beide groepen een oplaaddosering gekregen en op dag vier of vijf werd de dosering berekend met een klinisch onderhoudsalgoritme en op basis van de eerste INR-meting. Na de vijfde dag werd de dosering berekend volgens de standaard van zorg in de deelnemende centra. In de EU-PACT trial werden de patiënten twaalf weken gevolgd en de INR-streefwaarde was 2,0-3,0. Voor de huidige studie hebben wij alleen de patiënten uit de controlegroep van de EU-PACT gebruikt en alleen de gegevens die verzameld zijn in Nederland.

De populatie van de observationele pre-EU-PACT studie bestaat uit Nederlandse gebruikers van acenocoumarol en fenprocoumon, die in november 2009 de Trombosediensten van Leiden (fenprocoumon) of Medial te Hoofddorp (acenocoumarol) bezochten met een INR streefwaarde van 2,5-3,5. De gegevens van deze patiënten zijn verkregen uit de elektronische databases van deze trombosediensten⁹. De VKA-dosering voor deze patiënten was bepaald volgens de Nederlandse richtlijnen.

De METC van het Universitair Medisch Centrum Leiden heeft de protocollen van beide studies goedgekeurd. Alle patiënten hebben het informed consent formulier getekend voorafgaand aan deelname aan de studies.

Uitkomstparameters

Het primaire eindpunt van de EU-PACT trial was het percentage tijd in het therapeutisch gebied (INR 2,0-3,0) in de eerste twaalf weken van de behandeling met acenocoumarol en fenprocoumon. In de pre-EUPACT studie lag het INR therapeutisch gebied tussen INR 2,5-3,5 volgens de standaard van zorg in Nederland. Gezien de verschillen in de INR-streefwaarden tussen de twee groepen, is in deze studie voor alle patiënten het percentage tijd met INR 2,0-3,5 berekend. In een sensitiviteitsanalyse werd de



streef-INR van 2,0-3,0 voor beide groepen gebruikt. Het percentage tijd in het therapeutisch gebied werd berekend volgens de methode van de lineaire interpolatie van Rosendaal *et al.*¹⁰.

Statistische analyse

Omdat de gegevens van de patiënten in de standaard-behandelingsgroep van verschillende trombosediensten afkomstig waren, is er één sensitiviteitsanalyse per studiecentrum uitgevoerd met de one-way ANOVA. Gegevens van de trombosediensten zijn daarna samengevoegd in de analyses, omdat de sensitiviteitsanalyse geen statistisch significante verschillen per centrum liet zien. De chi-kwadraattoets is gebruikt voor de vergelijking van categoriale variabelen. Verschillen in het gemiddelde percentage tijd binnen (INR 2,0-3,5), onder (INR<2,0) en boven (INR>3,5) het therapeutisch gebied en 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI's) zijn berekend en vergeleken met de Student's t-toets. Om te corrigeren voor mogelijke confounders (de *VKORC1* en *CYP2C9* genotypen, de leeftijd en de indicatie) werd multiple lineaire regressie gebruikt met het percentage tijd binnen het therapeutisch gebied als afhankelijke variabele. Wij hebben niet gecorrigeerd voor de indicatie in fenprocou-

monpatiënten, omdat de indicatie geen invloed had op de R² in de univariate analyses.

De minimale lengte van de follow-up was vier weken. Bij het bepalen van het percentage tijd in het therapeutisch gebied in de eerste twaalf weken zijn de gegevens gebruikt van patiënten met een follow-up van minimaal tien weken. Voor de analyses in de weken één tot en met vier en vijf tot en met acht zijn de gegevens van patiënten met een follow-up van ten minste vier en acht weken gebruikt. Analyses van de primaire uitkomstmaten zijn gedaan in de weken één tot en met twaalf, twee tot en met vier en twee tot en met twaalf. De p-waarde van p<0,05 werd als statistisch significant beschouwd. De analyses zijn uitgevoerd met de SPSS versie 20,0 (IBM Corp., USA).

Resultaten

Patiëntenpopulatie

De gegevens van 82 Nederlandse acenocoumarolpatiënten uit de 381 EU-PACT klinische algoritme acenocoumarolgroep en 272 van de 471 acenocoumarolpatiënten uit de pre-EUPACT studie waren beschikbaar voor de huidige studie. Twee-en-tachtig Nederlandse fenprocoumonpatiënten uit de EU-PACT klinisch algoritme groep en 484 van de 624 fenprocoumonpatiënten uit de pre-EU-PACT studie waren

geschikt voor de analyses. De exclusiecriteria in de pre-EU-PACT studie waren: zwangerschap, incomplete gegevens over acenocoumarol of fenprocoumon gebruik in de eerste twaalf weken, een streef-INR afwijkend van de primaire uitkomst, het wisselen van trombosedienst, geen duidelijke startdatum van de antistollingsmedicatie, INR>1,5 op dag een en minder dan twee INR-metingen gedurende de eerste vier weken.

De patiëntkarakteristieken zijn in Tabel 1 weergegeven. Er waren geen verschillen tussen de groepen in het geslacht, de gemiddelde lengte en het gewicht. De gemiddelde leeftijd was lager in de acenocoumarolpatiënten en fenprocoumonpatiënten van de klinische algoritmegroep ten opzichte van de standaardbehandelingsgroep. Er waren geen verschillen in het voorkomen van de *VKORC1* en *CYP2C9* genotypen tussen de groepen.

INR binnen het therapeutisch gebied

Voor acenocoumarol was het percentage tijd in het therapeutisch gebied in week één tot en met vier en week één tot en met twaalf hoger in de klinische algoritmegroep dan in de standaardbehandelingsgroep (Tabel 2). In multivariate analyses was het verschil in het percentage tijd binnen het therapeutisch gebied 6,2 % (95% BI: 0,5; 11,8) in week twee tot en met twaalf en 12,2% (95% BI: 3,3; 21,0) in week twee tot en met vier. Het percentage tijd in het therapeutisch gebied in de klinische algoritmegroep was ook hoger dan in de standaardbehandelingsgroep in week negen tot en met twaalf (9,1 %, 95% BI: -0,2; 18,4). Voor fenprocoumon leidde het klinische algoritme tot een 1,5% (95% BI: -3,9;7,0) verbetering in het percentage tijd met INR binnen het therapeutisch gebied in de eerste twaalf weken. Echter in de eerste vier weken bedroeg het verschil tussen de groepen -7,9% (95% BI: -14,8; 1,0). Wanneer week één niet werd meegenomen in de analyses (aangezien dat het aantal INR-metingen in de eerste week EU-PACT trial hoger was dan in de pre-EU-PACT studie), was het verschil 4,5% (95% BI: -1,3; 10,3) in de week twee tot en met twaalf en -1,4 % (95% CI: -9,6; 6,7) in de week twee tot en met vier. De resultaten van de sensitiviteitsanalyse met het therapeutisch gebied 2,0-3,0 waren gelijk aan deze bevindingen.

INR onder het therapeutisch gebied

Het gemiddelde percentage tijd onder het therapeutisch gebied (INR<2,0) in de eerste vier en twaalf weken was lager in acenocoumarolpatiënten van de klinische algoritmegroep ten opzichte van in de standaardbehandelingsgroep (19,5% versus 22,7%, 95% BI van het verschil: -8,1; 1,9) (Fig. 1). De fenprocoumonpatiënten in de klinische algoritmegroep hadden gemiddeld een langere tijd met een INR<2,0 doorgebracht vergeleken met de standaardbehandelingsgroep in beide periodes (twaalf weken: 19,3% versus 13,1% (95% BI van het verschil: 1,7; 10,0); vier weken: 37,6% versus 22,8% (95% BI van het verschil: 7,8; 19,8)). Echter nadat de INR-metingen van week één niet waren meegenomen in de analyses, waren de verschillen in INR<2,0 tussen de groepen minder opmerkelijk (2,9% (95% BI: -1,5; 7,2) in week twee tot en met twaalf, en 7,0% (95% BI: 0,2; 13,7) in week twee tot en met vier (Fig. 1).

INR boven het therapeutisch gebied

In de eerste twaalf weken hadden de acenocoumarolpatiënten van de klinische algoritmegroep een lager percentage tijd met INR>3,5 in vergelijking met de standaardbehandelingsgroep (Fig.2). In de eerste vier weken was het percentage tijd boven het therapeutisch gebied in de klinische algoritmegroep hoger dan in de standaardbehandelingsgroep. Echter in de laatste vier weken van de follow-up was het percentage tijd boven de therapeutische range lager in de klinische algoritmegroep (-6,3%, 95% BI: -12,0; -0,5). In fenprocoumonpatiënten was er een lager percentage van tijd boven de range met het klinische algoritme gedurende de eerste vier en twaalf weken van de follow-up.

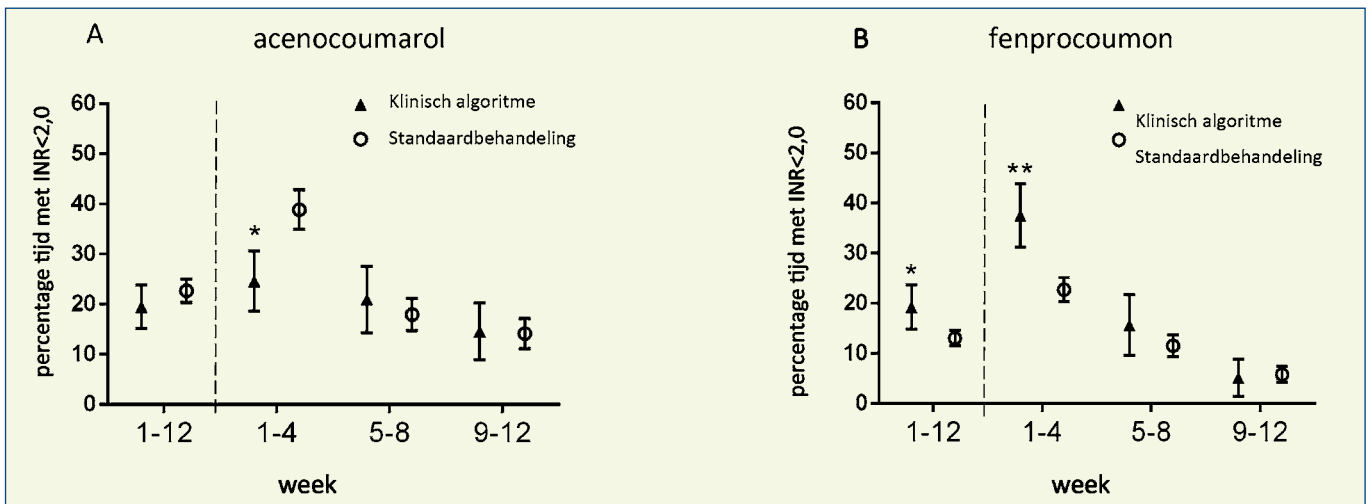
Discussie

In de huidige studie werd het gebruik van klinische oplaaddoseringsalgoritmes voor acenocoumarol en fenprocoumon vergeleken met de standaardbehandeling in Nederland. Het gebruik van het algoritme voor acenocoumarol en fenprocoumon op basis van klinische gegevens resulteerde in een hoger percentage tijd binnen het therapeutisch gebied gedurende de week twee tot en met twaalf vanaf de start van de behandeling, echter was dit verschil alleen statistisch significant voor acenocoumarol. De tweede voornaamste bevinding is dat het klinische algoritme voor fenprocoumon tot een verhoogd percentage tijd onder het therapeutisch gebied (INR<2,0) en een verkorte tijd met INR boven het therapeutisch gebied (INR>3,5) gedurende de weken twee tot en met twaalf leidde. Deze resultaten suggereren dat een doseringsalgoritme op basis van klinische gegevens het antistollingseffect van acenocoumarol kan verbeteren. Echter voor de fenprocoumonpatiënten is het gebruik van het klinische algoritme waarschijnlijk minder nuttig, omdat er geen statistisch significante verbetering van het antistollingseffect in de weken twee tot en met twaalf was te zien. Hoewel de tijd boven het therapeutisch gebied opmerkelijk verlaagd was in de klinische algoritmegroep, was de tijd onder de therapeutische INR range langer geworden, wat het risico op trombo-embolieën zou kunnen verhogen, vooral in de eerste vier weken van de behandeling. De verschillen tussen onze resultaten voor acenocoumarol en fenprocoumon zijn in overeenstemming met eerdere studies in Nederland, die hebben aangetoond dat de langwerkende fenprocoumon een betere kwaliteit van de antistollingsbehandeling levert dan de kortwerkende acenocoumarol¹¹. In de huidige studie hadden de fenprocoumonpatiënten in de standaardbehandelingsgroep een hoger percentage tijd binnen het therapeutisch gebied ten opzichte van de acenocoumarolpatiënten. In de klinische algoritmegroep was het percentage tijd binnen het therapeutisch gebied van fenprocoumongebruikers gelijk aan de acenocoumarolgebruikers. De huidige studie heeft een aantal beperkingen die de resultaten hadden kunnen beïnvloeden, namelijk het kleine aantal patiënten in de klinische algoritmegroep, de verschillen van de originele primaire eindpunten van de EU-PACT en de pre-EUPACT en enkele verschillen in de klinische karakteristieken binnen de twee patiëntengroepen. Verschillen in de eindpunten hebben geleid tot verschillende

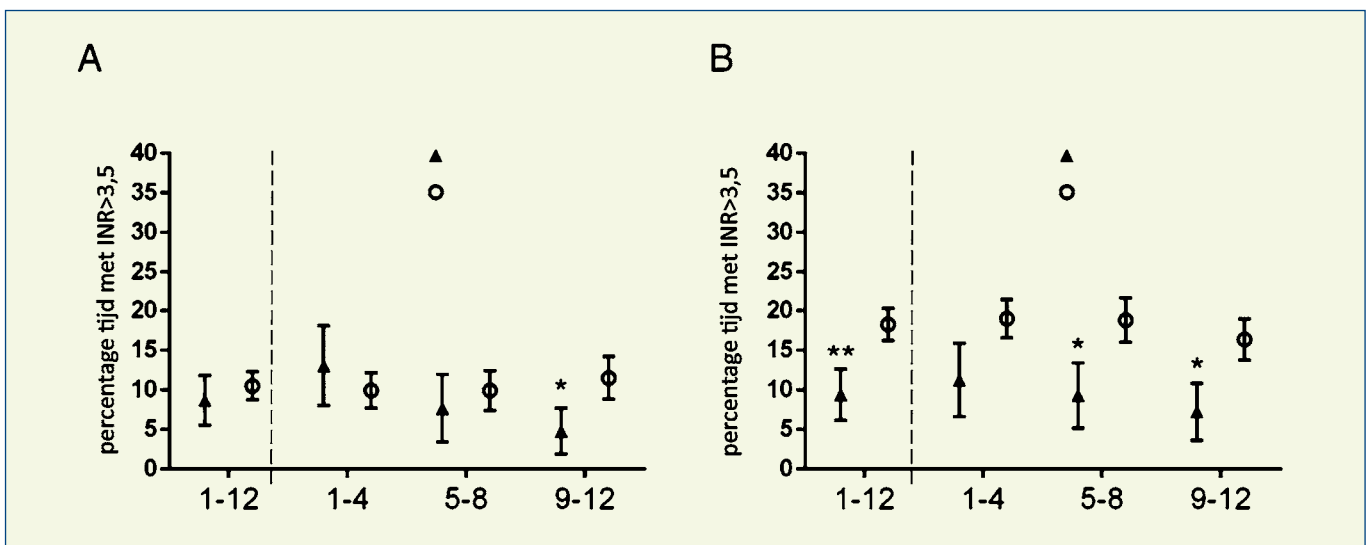
manieren van doseren in onze studiegroepen. Als het INR therapeutisch gebied ruimer is, wordt de kans groter dat de patiënten minder tijd onder de INR-streefwaarde doorbrengen. Hoewel de resultaten voor twee INR-streefwaardes (2,0-3,0 en 2,0-3,5) berekend zijn, zijn de resultaten lastig vergelijkbaar. Daarnaast waren de patiënten in de klinisch algoritme groep jonger dan de patiënten in de standaardbehandelingsgroep. Daarom hebben wij de resultaten gecorrigeerd voor de leeftijd. Ten slotte waren de patiënten in de klinische algoritme groep afkomstig van een trial en de patiënten in de standaardbehandelingsgroep kwamen uit een observationele studie. Wij nemen aan dat deze patiënten representatief zijn voor de algemene populatie. Voor deelname in beide studies moest een informed consent formulier getekend worden. Daarom verwachten wij niet dat dit tot verschillen tussen de studiegroepen heeft geleid.

Conclusie

Wij concluderen dat het gebruik van het klinisch algoritme voor acenocoumarol in meer tijd binnen het therapeutisch gebied in de eerste twaalf weken van de behandeling resulteerde in vergelijking met de standaardbehandeling in Nederland. Voor fenprocoumon waren de verschillen niet statistisch significant maar wezen wel in dezelfde richting. De kwaliteit van de antistollingsbehandeling kan worden verbeterd door het gebruik van een algoritme op basis van klinische gegevens zonder het genotype. Omdat de dosering met een klinisch algoritme tot een verbetering van de tijd in het therapeutisch gebied kan leiden, kan de keuze van het klinisch algoritme (in de acenocoumarol/fenprocoumon arm) in plaats van standaardbehandeling (in de warfarine arm) het verschil tussen de uitkomsten van de EU-PACT acenocoumarol/fenprocoumon trial en de EU-PACT warfarine trial gedeeltelijk verklaren.



Figuur 1. Het percentage tijd onder het therapeutisch gebied (INR<2,0).A: acenocoumarol; B: fenprocoumon. De waarden zijn gemiddelden ± 95% betrouwbaarheidsinterval (BI).(**P<0,01; *P<0,05).



Figuur 2. Het percentage tijd boven het therapeutisch gebied (INR>3,5). A: acenocoumarol; B: fenprocoumon. De waarden zijn gemiddelden ± 95% betrouwbaarheidsinterval (BI). (**P<0,01; *P<0,05).

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken

	Acenocoumarol			Fenprocoumon		
	Klinisch algoritme (n=82)	Standaard behandeling (n=272)	P-waarde	Klinisch algoritme (n=82)	Standaard behandeling (n=484)	P-waarde
Man, n (%)	45 (55)	153 (56)	0,83	46 (56)	275 (57)	0,90
Leeftijd in jaren	65 ± 13	74 ± 9	<0,001	67 ± 11	70 ± 11	0,01
Lengte in cm	175 ± 11	173 ± 11	0,07	174 ± 10	173 ± 9	0,34
Gewicht in kg	86 ± 20	81 ± 19	0,06	83 ± 16	81 ± 17	0,42
Indicatie			0,01			0,16
Atriumfibrilleren	62 (76)	233 (86)		68 (83)	424 (88)	
Veneuze trombo-embolie	20 (24)	32 (12)		14 (17)	52 (11)	
Overige	0	7 (3)		0	8 (2)	
CYP2C9 genotype			0,07			0,97
missend	0	10 (4)		2 (2)	21 (4)	
*1*1	50 (61)	170 (63)		56 (68)	309 (64)	
*1*2	14 (18)	53 (20)		14 (17)	86 (18)	
*1*3	11 (13)	31 (11)		7 (9)	47 (10)	
*2*2	6 (7)	3 (1)		2 (2)	11 (2)	
*2*3	1 (1)	4 (2)		1 (1)	7 (1)	
*3*3	0	1 (0)		0	3 (1)	
HWE†, P-waarde	0,02	0,94		0,77	0,33	
VKORC1 genotype			0,15			0,61
missend	-	9 (3)		2 (2)	20 (4)	
GG	36 (44)	91 (34)		33 (40)	174 (36)	
GA	33 (40)	138 (51)		33 (40)	219 (45)	
AA	13 (16)	34 (13)		14 (17)	71 (15)	
HWE, P-waarde	0,25	0,10		0,26	0,88	

De ± waardes zijn de gemiddelden ± de standaarddeviatie (SD). † HWE - Hardy -Weinberg equilibrium.

Nawoord

De resultaten van dit onderzoek zijn in een andere vorm gepubliceerd in *Thrombosis Research*¹². De auteurs bedanken mw. drs. E.V. Baranova (UIPS, Universiteit Utrecht) voor het voorbereiden van de huidige versie van het manuscript.

Referenties

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. Oral anti-coagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141 (2012), pp. e44S–e88S.
2. Poller L, Keown M, Ibrahim S et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage *J Thromb Haemost*, 6 (2008), pp. 935–943.
3. Wiegman H, Vossepoel AM. A computer program for long term anticoagulation control. *Comput Programs Biomed*, 7 (1977), pp. 71–84.
4. White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. *J Pharm Pract*, 23 (2010), pp. 194–204.
5. Kimmel SE, French B, Kasner SE et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*, 369 (2013), pp. 2283–2293.
6. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med*, 369 (2013), pp. 2304–2312.
7. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*, 369 (2013), pp. 2294–2303.

8. Klein TE, Altman RB, Eriksson N et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*, 360 (2009), pp. 753–764.
9. van Schie RM, Wessels JA, le Cessie S, et al. Loading and maintenance dose algorithms for phenprocoumon and acenocoumarol using patient characteristics and pharmacogenetic data. *Eur Heart J*, 32 (2011), pp. 1909–1917.
10. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*, 69 (1993), pp. 236–239.
11. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb Haemost*, 90 (2003), pp. 260–266
12. Zhang Y, de Boer A, Verhoef TI et al.. Comparison of dosing algorithms for acenocoumarol and phenprocoumon using clinical factors with the standard care in the Netherlands. *Thromb Res*. 2015 Jul;136(1):94-100.

Tabel 2. Het percentage tijd binnen het therapeutisch gebied (INR 2,0-3,5) in de eerste twaalf weken

	Klinisch algoritme	n	Standaard Behandeling	n	Ongecorrigeerd Verschil (95% BI)	Gecorrigeerd Verschil (95% BI) [#]
acenocoumarol						
<i>zonder week 1</i>						
week 2-12	74,3±20,4	80	68,0±20,6	271	6,3 (1,2 to 11,5) [§]	6,2 (0,5 to 11,8) [§]
week 2-4	68,5±33,5	82	53,2±33,0	272	15,3 (7,1 to 23,5) [§]	12,2 (3,3 to 21,0) [§]
week 5-8	71,3±31,3	82	72,1±29,5	272	-0,8 (-8,1 to 6,7)	0,8 (-7,3 to 9,0)
week 9-12	80,6±26,9	80	74,3±30,4	271	6,3 (-0,7 to 13,3)	6,3 (-1,9 to 14,6)
<i>met week 1</i>						
week 1-12	71,8±19,4	80	66,8±20,1	271	5,0 (0,0 to 10,0) [§]	4,6 (-0,9 to 10,0)
week 1-4	62,3±28,6	82	51,2±30,5	272	11,1 (3,6 to 18,6) [§]	7,6 (-0,4 to 15,5)
fenprocoumon						
<i>zonder week 1</i>						
week 2-12	75,9±21,5	80	70,1±24,7	470	5,7 (-0,03 to 11,5)	4,5 (-1,3 to 10,3)
week 2-4	60,9±34,4	82	61,3±34,5	484	-0,4 (-8,5 to 7,7)	-1,4 (-9,6 to 6,7)
week 5-8	75,0±29,2	82	69,6±34,2	476	5,4 (-1,7 to 12,5)	4,3 (-3,6 to 12,2)
week 9-12	87,6±22,5	80	77,8±31,1	470	9,8 (4,1 to 15,5) [§]	8,3 (1,2 to 15,5) [§]
<i>met week 1</i>						
week 1-12	71,3±20,4	80	68,7±23,4	470	2,8 (-2,8 to 8,1)	1,5 (-3,9 to 7,0)
week 1-4	51,2±27,3	82	58,2±29,3	484	-7,1 (-13,9 to -0,3) [§]	-7,9 (-14,8 to -1,0) [§]

De ± waardes zijn de gemiddelden ± de standaarddeviatie (SD). BI – betrouwbaarheidsinterval.

[#]Gecorrigeerd op de leeftijd, de CYP2C9 en VKORC1 genotypen en de indicatie (alleen acenocoumarol).

[§]P <0,05.

Vliegen en veneuze trombose: invloed van klinische risicofactoren

Annemarie Venemans, epidemioloog¹
Saskia Kuipers, internist, hematoloog²

¹ Klinische epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Samenvatting

Het maken van langeafstandsvluchten (vluchten langer dan 4 uur) geeft een driemaal verhoogd risico op veneuze trombose (VT). Doel van deze studie was het bepalen van het effect van klinische risicofactoren op dit risico. Om dit onderzoek uit te voeren hebben we in een cohort van medewerkers van internationale bedrijven een vragenlijst uitgezet, waarin vragen zijn gesteld over het vóórkomen van veneuze trombose en de aanwezigheid van risicofactoren. Met behulp van vluchtgegevens die we ontvingen van de deelnemende bedrijven is de blootstelling aan reizen per vliegtuig in detail bepaald.

De resultaten lieten zien dat het hoogste risico op veneuze trombose na een vliegreis ontstaat in combinatie met een operatie (odds ratio (OR) 19,8; 95%BI 5,6-70,1), een kwaadaardige aandoening (OR: 18,0; 95%BI 2,2-148,7) of een zwangerschap (OR: 14,3; 95%BI 1,7-121,0) vergeleken met mensen zonder klinische risicofactoren die niet hadden gevlogen. In toekomstige studies zal onderzocht moeten worden of in deze hoog-risicogroepen anti-stollingsmedicatie gewenst is.

Introductie

Het maken van langeafstandsvluchten (vluchten langer dan 4 uur) wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op veneuze trombose (VT). Uit een meta-analyse bestaande uit 14 studies en 4055 VT patiënten bleek een driemaal verhoogd risico ⁽¹⁾. Het absolute risico om VT te ontwikkelen binnen acht weken na een lange afstandsvlucht is ongeveer 1 per 4500 vluchten ⁽²⁾. Dit absolute risico is niet hoog genoeg om iedereen te adviseren om antistollingsmiddelen te gebruiken voorafgaande aan een langeafstandsvlucht. Voor bepaalde risicogroepen zouden deze middelen echter wel wenselijk kunnen zijn. Om te onderzoeken wat risicofactoren zijn voor aan vliegen gerelateerde VT is de volgende studie uitgevoerd die recentelijk gepubliceerd is in the British Journal of Haematology ⁽³⁾.

Methoden

We hebben een cohort onderzoek uitgevoerd onder vliegende werknemers van grote internationale bedrijven, zoals Shell,

TNT en de Wereldbank. De werknemers zijn gevolgd gedurende een periode van vijf jaar. Alle deelnemende werknemers hebben een vragenlijst ingevuld waarin ze aangaven of ze VT hadden gehad in de follow-up periode. Alleen eerste diep veneuze trombooses of longembolieën, gediagnosticeerd met objectieve methoden, werden meegenomen. Vluchtgegevens werden verstrekt door de deelnemende bedrijven.

In een subanalyse binnen dit cohort, in een genest patiënt-controle opzet, werden vragen gesteld over klinische risicofactoren voor VT gedurende een driemaandelijke periode voorafgaande aan de diagnose. Aan individuen die geen VT hadden gehad werd gevraagd of ze voor een willekeurige periode van drie maanden dezelfde vragen wilden beantwoorden.

Om het effect van de risicofactoren te bepalen hebben we odds ratio's (OR) berekend. We hebben bepaald hoeveel werknemers blootgesteld waren aan geen risicofactor, aan vliegen zonder een andere klinische risicofactor, aan een klinische risicofactor zonder vliegen en aan zowel vliegen als een klinische risicofactor. Alle OR's zijn gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. Klinische risicofactoren waren operatie, gips, zwangerschap, bevalling, hormoongebruik en kanker.

Resultaten

Aan deze studie hebben 7592 werknemers deelgenomen. Deze werden gevolgd gedurende een gemiddelde follow-up van 4,4 jaar. Van alle deelnemers kregen 44 gedurende de follow-up periode een VT, waarvan 18 VT's optraden binnen drie maanden na een langdurige vlucht. Zoals blijkt uit tabel 1 hadden, vergeleken met niet-vliegende werknemers die geen recente operatie hadden gehad, niet-vliegende werknemers met een operatie een OR van 9,1 (95%BI 3,6-23,1). Voor werknemers die zowel gevlogen hadden en geopereerd waren was deze OR 19,8 (95%BI 5,6-70,1). Bij de aanwezigheid van een maligniteit was de OR zonder vliegen 8,8 (95%BI 2,0-39,4). Er was slechts één VT patiënt met kanker die drie maanden voorafgaande aan de diagnose gevlogen had (OR 18,0; 95%BI 2,2-148,7). Van de 44 patiënten met VT hadden vier gips in de drie maanden voorafgaande aan de diagnose. De OR van alleen gips was

Een genest patiënt-controle onderzoek of "nested case-control" studie is een patiënt-controle analyse binnen een cohort. In het cohort wordt een grote groep mensen over een langere periode gevolgd. In het huidige onderzoek was niet over de hele follow-up periode (5 jaar) bekend wat de blootstelling aan klinische risicofactoren was, maar dit was wel bekend voor de laatste 3 maanden voor de trombose (of voor willekeurig 3 maanden voor de controles). Met een patiënt-controle analyse binnen dit cohort (genest) kunnen dan wel odds ratios voor de gecombineerde blootstellingen berekend worden.

Tabel 1: Odds ratio's als maat voor het relatieve risico op VT voor klinische risicofactoren in combinatie met een langdurige vliegreis.

	Vliegen	Andere factor*	Cases	Controles	OR**	95%BI***
Operatie	-	-	20	5062	1	
	-	+	6	148	9,1	3,6-23,1
	+	-	15	2045	2,1	1,0-4,1
	+	+	3	35	19,8	5,6-70,1
Maligniteit	-	-	24	5174	1	
	-	+	2	36	8,8	2,0-39,4
	+	-	17	2070	2,0	1,1-3,8
	+	+	1	10	18,0	2,2-148,7
Gips	-	-	23	5184	1	
	-	+	3	26	23,9	6,7-85,9
	+	-	17	2070	2,1	1,1-4,0
	+	+	1	10	24,4	2,9-207,1
Orale anticonceptie	-	-	10	2129	1	
	-	+	6	526	3,2	1,0-9,7
	+	-	6	522	2,5	0,9-7,0
	+	+	4	133	8,2	2,3-28,7
Hormoon vervangende therapie	-	-	15	2479	1	
	-	+	1	181	1,0	0,1-7,9
	+	-	8	600	2,2	0,9-5,2
	+	+	2	52	6,8	1,4-32,8
Zwangerschap	-	-	14	2566	1	
	-	+	2	92	4,3	0,9-19,8
	+	-	9	640	2,6	1,1-6,0
	+	+	1	14	14,3	1,7-121,0
Bevalling	-	-	14	2620	1	
	-	+	2	38	10,2	2,2-46,9
	+	-	10	649	2,9	1,3-6,6
	+	+	0	2	-	

* andere (risico) factor: de links weergegeven risico factoren (operatie, maligniteit etc.)

** OR: Odds ratio, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht

*** 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval

23,9 (95%BI 6,7-85,9) en deze was 24,4 (95%BI 2,9-207,1) voor de combinatie van gips en een langeafstandsvlucht. De combinatie van vliegen en het gebruik van hormonen leidde tot een zeven tot acht keer verhoogd risico op VT (OR bij gebruik orale anticonceptie was 8,2 (95% BI 2,3-28,7 en OR bij hormoonvervangende therapie was 6,8 (95% BI 1,4-32,8)). Drie vrouwen met trombose waren zwanger. De OR voor een combinatie van zwangerschap en langdurig vliegen was 14,3 (95%BI 1,7-121,0).

Discussie

In deze studie is het risico van langdurig vliegen gecombineerd met een andere klinische risicofactor voor VT bestudeerd in de werkende bevolking. Het blijkt dat voor elke risicofactor geldt dat het risico op VT hoger is in combinatie met langdurig vliegen. Dit effect was het sterkst voor een operatie, een maligniteit en zwangerschap. Het risico van het maken van langeafstandsvluchten in aanwezigheid van een andere risicofactor is nog niet uitgebreid onderzocht. Er zijn twee studies verschenen die de combinatie van vliegen en pilgebruik hebben onderzocht (4, 5). Beide vonden, net als in onze studie, een verhoogd risico op VT (OR 5,0 en OR 13,9).

Een nadeel van onze studie is het relatief kleine aantal patiënten met VT. Hierdoor zijn de betrouwbaarheidsinter-

vallen breed. Ondanks de kleine aantallen werd voor nagenoeg alle risicofactoren een verhoogd risico op VT gevonden dat verdubbelde in combinatie met langdurig vliegen.

Aangezien dit onderzoek een patiënt-controle design betreft is het niet mogelijk om absolute risico's te berekenen. Het absolute risico kan echter wel geschat worden. Als we er bijvoorbeeld vanuit gaan dat het percentage werknemers dat een operatie ondergaat in de drie maanden voorafgaande aan de diagnose VT representatief is voor de hele follow-up periode, dan is, op basis van het relatieve risico, het geschatte absolute risico voor reizigers met een recente operatie 1/164 vluchten. Het absolute risico voor reizigers met kanker en voor reizigers met gips is dan 1/140 vluchten. Voor vrouwen die vliegen en de pil gebruiken is het risico 1/259 vluchten, voor vrouwen die een hormoonvervangende therapie gebruiken 1/405 vluchten en voor vrouwen die zwanger zijn 1/109 vluchten.

Samengevat blijkt uit dit onderzoek dat het risico op VT gerelateerd aan vliegen aanzienlijk verhoogd is in reizigers die recent een operatie hebben ondergaan, kanker hebben, hormonen gebruiken of zwanger zijn. In deze groepen zou preventieve medicatie overwogen kunnen worden.

Referenties

1. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009;151:180-90.
2. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S et al.. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. *PLoS Med* 2007;4:e290.
3. Kuipers S, Venemans A, Middeldorp S et al. The risk of venous thrombosis after air travel: contribution of clinical risk factors. *Br J Haematol* 2014;165:412-3.
4. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2003;163:2771-4.
5. Kuipers S, Cannegieter SC, Doggen CJ et al. Effect of elevated levels of coagulation factors on the risk of venous thrombosis in long-distance travelers. *Blood* 2009;113:2064-9.

De overeenkomst tussen Coaguheck XS en Hepato Quick INR resultaten hangt af van de hoogte van de INR

Jossi Biedermann^{1,2}, Frank Leebeek¹, Peter Buhre², Sacha de Lathouder^{2,3}, Jan-Paul Barends², Moniek de Maat¹, Felix van der Meer⁴, Marieke Kruij^{1,2}

¹ Afdeling Hematologie, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland.

² Star Medisch Diagnostisch Centrum, Rotterdam, Nederland.

³ Afdeling Klinische Chemie, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland.

⁴ Afdeling Trombose and Hemostase, Leiden Universitair Medisch Centrum, Nederland.

Achtergrond

Behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) wordt gemonitord door regelmatige controle van de internationale genormaliseerde ratio (INR). Regelmatige INR bepaling en eventuele aanpassing van de VKA dosering is belangrijk voor de kwaliteit van behandeling met VKA, omdat het risico op trombose of bloedingen hoger is als de INR respectievelijk te laag of te hoog is. Vroeger werd de INR altijd bepaald door een laboratorium in veneus bloed. Tegenwoordig is het echter ook mogelijk de INR direct te bepalen in een druppeltje bloed uit de vingertop met point-of-care (POC) apparaten, waarvan de Coaguheck XS de meeste gebruikte is in Nederland. Een venapunctie is overbodig als je de INR op deze meer patiëntvriendelijke manier meet. Hoewel er in de literatuur veel bekend is over de betrouwbaarheid en overeenkomst tussen point-of-care en laboratorium INR resultaten, is het vaak moeilijk deze resultaten te vertalen naar situaties waarin een ander POC apparaat of andere laboratorium methode gebruikt wordt. Bovendien is er relatief weinig bekend over hoe goed de resultaten overeenkomen als de INR te laag of juist te hoog is. Kennis over eventuele INR verschillen is daarom van groot belang bij toenemend gebruik van deze apparaten. Wij hebben de overeenkomst en verschillen in INR bepaald tussen de Coaguheck XS en een veel gebruikte laboratorium methode in Nederland (STA-R Evolution, met het Hepato Quick reagens, tegenwoordig het Hepato Prest reagens genoemd) in 3257 trombosedienst patiënten van de trombosedienst van Star-MDC in Rotterdam waarbij in het verleden een gelijktijdige POC en laboratorium INR bepaling is gedaan.

Resultaten

Van de 3257 geïnccludeerde dubbelmetingen waren er 326 dubbelmetingen waarbij de Coaguheck XS een INR uitslag >8.0 aangaf. Deze metingen werden apart verder geanalyseerd. De INR resultaten (n=2931) van de Coaguheck XS en STA-R (Hepato Quick) waren sterk gecorreleerd (Pearsons correlatie coëfficiënt 0.90, p<0.001). Het gemiddelde INR verschil tussen de Coaguheck XS en de STA-R was 0.04 INR punt (95% betrouwbaarheidsinterval 0.02 – 0.07). Ondanks dit kleine gemiddelde verschil, was duidelijk te zien dat het gemiddelde INR verschil tussen de onderzochte methoden afhangt van hoogte van de INR, hetgeen te zien is in tabel 1. Bij een lage INR (<2.0) of therapeutische INR (2.0-4.0) waren de Coaguheck XS resultaten gemiddeld iets lager dan de STA-R resultaten, terwijl bij hoge INR (>4.0) de Coaguheck XS resultaten gemiddeld hoger waren, waarbij de verschillen toenemen naarmate de INR hoger is (zie figuur 1). In 2589/2931 (88.3%) van de dubbelmetingen waren beide methoden het eens of de INR onder, boven of in het therapeutisch gebied van de patiënt viel. Van de 326 dubbelmetingen met een Coaguheck uitslag >8.0, was er in 83/326 (25.5%) ook sprake van een STA-R uitslag boven de 8.0, 58/326 (17.8%) een uitslag tussen de 7.1-8.0, 99/326 (30.4%) een uitslag tussen de 6.1-7.0 en 64/326 (19.6%) tussen de 5.1-6.0. In de overige 22/326 (6.7%) was de STA-R uitslag 5.0 of lager.

Conclusie

Coaguchek XS en STA-R (Hepato Quick) INR resultaten tonen sterke overeenkomsten, met name in het (sub-)therapeutisch gebied. Het gemiddelde INR verschil tussen de methoden neemt toe naarmate de INR hoger is. Het patroon in INR verschillen tussen de metingen kan verklaard worden door de verschillen in thromboplastine reagens (recombinant of gewonnen uit dierlijk weefsel) tussen de onderzochte methoden zoals eerder gesuggereerd in de literatuur. ¹

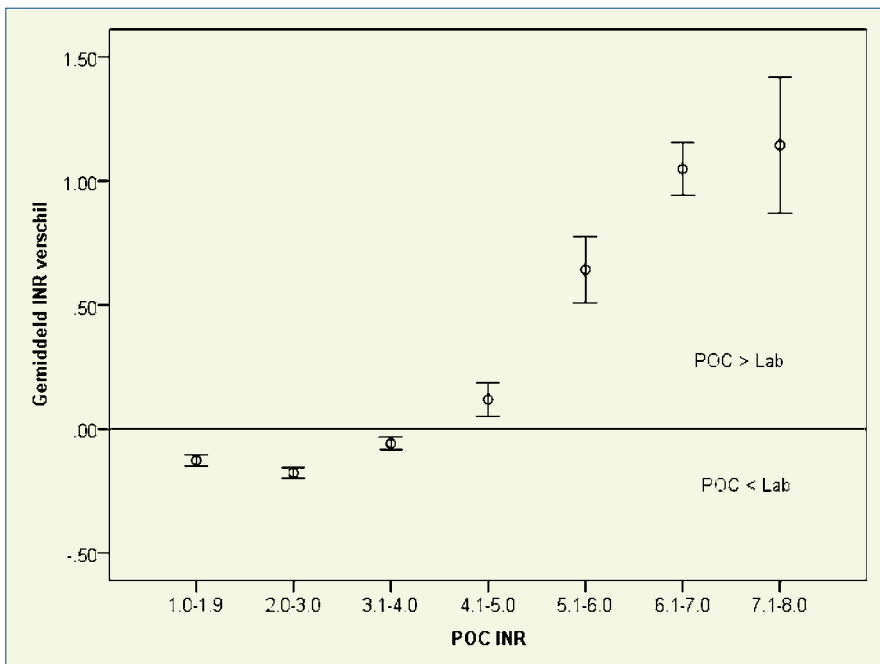
Referenties

1. Remijn JA, Wildeboer B, van Suijlen JD, Adriaansen HJ. Recombinant Thromboplastins vs Tissue-Extract Thromboplastins in Patients on Unstable Oral Anticoagulant Therapy. *Clin Chem.* 2011;57:916-7.
2. Biedermann JS, Leebeek FW, Buhre PN et al. Agreement between Coaguchek XS and STA-R Evolution (Hepato Quick) INR results depends on the level of INR. *Thromb Res.* 2015;136:652-7

Tabel 1. Gemiddeld verschil tussen Coaguchek XS en STA-R Evolution (Hepato Quick) INR resultaten ²

Coaguchek INR	Aantal metingen	Gemiddelde INR Coaguchek XS	Gemiddelde INR STA-R Evolution	Gemiddeld verschil (95% BI)
1.0-1.9	230	1.70	1.82	-0.13 (-0.15 tot -0.11)
2.0-3.0	1345	2.55	2.72	-0.18 (-0.20 tot -0.16)
3.1-4.0	747	3.48	3.53	-0.06 (-0.08 tot -0.03)
4.1-5.0	193	4.41	4.29	0.12 (0.05 tot 0.19)
5.1-6.0	86	5.70	5.06	0.64 (0.51 tot 0.78)
6.1-7.0	188	6.47	5.43	1.05 (0.94 tot 1.16)
7.1-8.0	142	7.66	6.52	1.14 (0.87 tot 1.42)

BI=Betrouwbaarheidsinterval. Een negatief verschil betekent dat Coaguchek XS resultaten gemiddeld lager zijn dan de STA-R resultaten, een positief verschil het omgekeerde.



Figuur 1. Gemiddeld verschil tussen Coaguchek XS (POC) en STA-R Evolution (Laboratorium) INR resultaten ²

Samenvattingen presentaties

Nascholingsdag 2016

Op de volgende pagina's leest u een aantal samenvattingen van presentaties die zijn gehouden tijdens de landelijke Nascholingsdag die op 9 april 2016 in Apeldoorn is gehouden. De leden van de FNT kunnen de presentaties nalezen op het besloten gedeelte van de FNT-website onder de button 'Presentaties bij- en nascholing'.

Wat doet de uroloog zoal (om uw werk ingewikkeld te maken)?

Stefan Haensel, Havenziekenhuis Rotterdam

De aanleiding voor mensen om een uroloog te bezoeken zijn talrijk. De meest voorkomende zijn oncologie, plas-klachten, stenen, incontinentie, verminderde vruchtbaarheid, seksuele functiestoornissen, urineweginfecties, aangeboren afwijkingen van de urinewegen en trauma van de urologische organen. De behandeling van klachten is uiteraard verschillend en grofweg zijn er vier soorten invasieve urologische ingrepen; cystoscopie, urodynamisch onderzoek, prostaatbiopsie (laag) en nierbiopsie (hoog). Het bloedingsrisico verschilt per ingreep en de vraag is wanneer de antistollingsbehandeling onderbroken moet worden bij deze urologische ingrepen.

'Het veld' is het daar niet unaniem over eens. Meerdere specialisten zijn hierbij betrokken en hebben hier een mening over. Denk aan de cardioloog, anesthesioloog, hematoloog, neuroloog en thoraxchirurg. De Nederlandse Vereniging voor Urologie volgt de richtlijnen van de Europese Associatie voor Urologie (EAU). Maar zoals gezegd zal het uiteindelijk beleid tot stand komen in samenspraak met andere specialisten. Een recente aanbeveling vanuit de EAU is alleen te overbruggen bij hoog risico patiënten. Dat betekent overbruggen in het geval er sprake is van 1) een trombo-embolie (TE) in het verleden tijdens onderbreken of tijdens gebruik van anticoagulantia, 2) een CVA of veneuze TE minder dan 3 maanden geleden, 3) een TE en aange- toonde stollingsstoornis, 4) een recente trombus in het linker atrium (< 1 mnd), 5) een mechanische mitralisklep,

oudere types hartkleppen. Het is de verwachting dat dit in de eerstvolgende richtlijn zal worden opgenomen. In het algemeen kan worden gesteld dat de vraag of, en zo ja op welke wijze, er overbrugd moet worden per patiënt zal moeten worden beoordeeld en in multidisciplinair overleg wordt overeen gekomen. Voor de trombosediensten impliceert dit dat er op dit moment geen eenduidig geprotocolleerde afspraken zijn over antistolling rondom urologische ingrepen. Per patiënt zullen individuele afspraken gemaakt moeten worden.



Antistolling bij kinderen

Bart Straver, Emma Kinderziekenhuis – AMC Amsterdam

Het aantal kinderen dat antistolling behoeft is ongeveer 1/1000e van alle bij de trombosedienst bekende patiënten. Het betreft meestal kinderen met een aangeboren hartafwijking. Het aantal jong volwassenen met oorspronkelijk aangeboren hartafwijkingen neemt toe, dus ook de trombosediensten zullen hen vaker gaan zien in de toekomst. De belangrijkste indicaties voor antistolling bij kinderen zijn; 1) veneuze trombo-embolieën 2) kunstkleppen 3) ritmestoornissen 4) cardiomyopathie 5) structurele hartafwijkingen met 1-kamercirculatie en 6) ziekte van Kawasaki.

Antistolling is lastiger bij kinderen, omdat met name zuigelingen een relatief hogere dosering nodig hebben om een adequate INR te bereiken. Tevens zijn er veel situaties op de kindereleeftijd die de INR kunnen beïnvloeden, zoals voedingsveranderingen en frequente infecties met koorts. Ook het regelmatig moeten prikken wordt door kinderen (en ouders) als belastend ervaren. Om deze redenen wordt de zorg van antistolling bij kinderen meestal gecoördineerd door een specialist, meestal kindercardioloog of –hemato-

loog. Voor goede afstemming met de trombosedienst zijn er landelijke projecten opgestart om de ketenzorg te optimaliseren. Verder worden er binnen de kindercardiologische wereld afspraken gemaakt om het antistollingsbeleid te uniformeren, aangezien het wetenschappelijk bewijs meestal mager is.



Diagnostiek en behandeling van de longembolie anno 2016

Leon M. van den Toorn, Centrum voor Interstitiële en Vasculaire Longziekten, Erasmus MC Rotterdam

In deze voordracht werd ingegaan op de huidige ontwikkelingen met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van de longembolie, waarbij gebruik werd gemaakt van drie recente richtlijnen, te weten de ESC richtlijn van 2014, de ACCP richtlijn van 2016 en de Nederlandse (concept) richtlijn van 2016.

De diagnostiek van de longembolie verloopt thans volgens drie protocollen, die in het land worden gebruikt, namelijk de al langer bestaande diagnostiek die gebaseerd is op de gemodificeerde Wells score, de daarmee vergelijkbare methode die gebruik maakt van een leeftijd-afhankelijke D-dimeer test, en het YEARS protocol, waarbij een set van drie items uit de Wells score in combinatie met de D-dimeer leidt tot het al dan niet aanvragen van een CT scan als gouden standaard voor het aantonen of uitsluiten van een longembolie.

Op het gebied van de behandeling zijn er eveneens belangrijke nieuwe ontwikkelingen. Zo lijkt een behandelduur van drie maanden voor een longembolie die zonder duidelijke oorzaak is ontstaan langzamerhand beter te verdedigen dan zes of twaalf maanden, daar de kans op een recidief longembolie net zo groot blijft. Daarnaast

wordt echter geadviseerd om bij iedere patiënt met een longembolie de afweging te maken of de gebruikte antistolling wel of niet voor onbepaalde tijd wordt gecontinueerd, en dat zou voor sommige patiënten levenslange behandeling kunnen betekenen. Bij patiënten met hoog bloedingsrisico lijkt de behandelduur van drie maanden meer aangewezen.



Mede naar aanleiding van de HESTIA studie zijn er, overeenkomstig de behandeling van een diep veneuze trombose, criteria opgesteld voor het buiten het ziekenhuis behandelen van een longembolie. Het lijkt naar voren te komen dat dit een veilige strategie is, zolang wordt voldaan aan een aantal voorwaarden.

Tot slot is het inzetten van nieuwe orale antistolling (NOAC's) of, liever gezegd, direct werkende orale antistolling (DOAC's) geleidelijk aan doorgedrongen in de behandeling van de longembolie. De richtlijnen spreken thans zelfs een voorkeur uit voor deze middelen ten koste van de vitamine K-antagonisten. De nieuwe antistollingsmiddelen, die te verdelen zijn in directe trombine remmers (dabigatran), en factor Xa remmers (rivaroxaban, apixaban en edoxaban), zijn inmiddels geregistreerd voor deze indicatie en worden daarvoor vergoed door de ziektekostenverzekeraars. De voordelen bestaan uit het minder optreden van grote bloedingen en een groter gebruiksgemak. Dit betekent uiteraard een cultuuromslag met grote consequenties voor de praktijk van de behandeling van een longembolie. Ook de rol van de trombosediensten zal door het inzetten van deze middelen anders gaan worden.



Casus uit de praktijk. (Anti-)stollen of niet; dat is de vraag...

Wilfried Roeloffzen, Treant Zorggroep Hoogeveen-Emmen

In een casus worden chronologisch de trombo-embolische en bloeding complicaties beschreven die een 64-jarige patiënte doormaakt nadat er gestart is met acenocoumarol in verband met een diepe veneuze trombose (DVT). Na stoppen en hervatten van de coumarine in relatie tot een coloscopie presenteert patiënt zich met zeer pijnlijke handgrote necrotische huidlaesies gelokaliseerd op de romp. In de differentiaal diagnose staan de aandoeningen "cumarine geïnduceerde huidnecrose" en het antifosfolipiden syndroom (APS). Via aanvullend (laboratorium) onderzoek

wordt de werkdiagnose cumarine huidnecrose aangehouden. Hierbij treedt na starten van (hoge) dosis coumarine een paradoxale pro-coagulante conditie op doordat proteïne C sneller daalt dan de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren. De antistolling van patiënt wordt daarom gecoupeerd met vitamine K en de behandeling gecontinueerd met laag moleculaire gewicht heparine (LMWH). Het resterende klinische beloop wordt vervolgens gekenmerkt door een persisterende dysbalans in de hemostase met enerzijds indrukwekkende bloeding complicaties (bloedig CVA, bloedbraken) alsook trombo-embolieën (longembolieën, hoge DVT's). Het langdurige gebruik van LMWH tenslotte leidt tot de complicatie osteoporose waarop de antistollingsbehandeling is gecontinueerd met de directe Factor X remmer, rivaroxaban. De casus illustreert goed dat antistollen vooral maatwerk is en dat het adagium "one size fits all..." hierin niet opgaat. Bovendien is antistollen risicovol, ongeacht voor welk type anticoagulans wordt gekozen. Tenslotte is het goed om te realiseren dat niet "elk hematoom een hematoom is" en dat ook de (zeldzame) complicatie coumarine huidnecrose zich op een dergelijke manier kan manifesteren.

- Antistollen is maatwerk:
– “one size doesn't fit all...”
- Antistollen is risicovol:
– alle anticoagulantia hebben bijwerkingen...
- Niet elk “hematoom is een hematoom”:
– Coumarine necrose: ook nog anno 2016?

ISO accreditatie: Wat is de bedoeling en wat heb ik er aan?

Patrick Corstiaans, Kerteza

Een kwaliteitsmanagementsysteem is een middel om betrouwbare resultaten met de gewenste kwaliteit te verzekeren en is geen doel op zich. De ISO-15189 norm schrijft niet voor HOE maar wel DAT de leiding van het laboratorium zelf kwaliteitscriteria dient te bepalen en te verantwoorden. De organisatie en het management zijn zelf verantwoordelijk voor en moeten nadenken (en een besluit nemen) over hoe ver te gaan bij het maken van werkafspraken en regelingen (validaties, kwaliteitscontroles, SOP's, audits, ...). De mate van detail waarin het kwaliteitsmanagementsysteem binnen uw organisatie wordt uitgewerkt, start met een gepaste en pragmatische visie op kwaliteit en kwaliteitsmanagementsystemen.

Om dat allemaal vast te kunnen stellen, zijn de nodige kennis en inzicht nodig. De gepaste competenties moeten bij de besluitvorming betrokken worden. Gezond verstand, ervaring en professionele kennis zijn nodig om beslissingen te nemen over verantwoorde zorg. De ISO-15189 eist dat alles wat een organisatie doet (of niet doet), bijdraagt aan de dienstverlening naar de klant toe. Dat betekent dat bekend moet zijn wat de behoeften en vereisten van de gebruikers van de diensten van het laboratorium zijn.

Correcte besluitvorming draagt bij aan het 'in control' zijn en aan het continu verbeteren van de kwaliteit van dienstverlening en patiëntveiligheid. Aangevoeld moet worden dat gewerkt wordt volgens de eigen afspraken en dat daarmee het gewenste doel wordt bereikt. Door te monitoren, te evalueren en vervolgens te verbeteren toont het laboratorium aan dat de organisatie bewuste keuzes maakt en de dienstverlening blijft aanpassen aan een veranderende omgeving.



Mindfulness: anticoagulans tegen mentale stolsels?

Theo Niessen, Fontys Hogeschool Mens en Gezondheid Eindhoven

Het is goed om zo nu en dan even stil te staan en te beseffen dat ieder van ons zijn of haar eigen levensgeschiedenis heeft. Een levensgeschiedenis als een verzameling van ervaringen gekoppeld aan gebeurtenissen uit je leven. Al deze ervaringen laten sporen na in de vorm van groeven en plooien in je brein. Sommige van die groeven zijn diep en hebben dus ook nu nog invloed. Zo kan het zijn dat je vroeger veel op je broertje of zusje hebt gepast als oudste van het gezin. Van jou werd dus wellicht verwacht dat je je verantwoordelijk gedroeg. Wellicht dat deze groef je ook nu nog stuurt. Uit onderzoek is bekend dat veel van

wat we doen patroonmatig is. We doen dus veel op basis van groeven die eerder zijn gevormd. Als gevolg hiervan leven en werken we veel op de automatische piloot. Dat is in veel gevallen niet erg. In andere situaties weer wel. Wellicht is nog wel het belangrijkste voordeel van af en toe stil staan dat je meer ruimte en vrijheid voor jezelf creëert. Dit is wat mindfulness in ieder geval beoogt. Een moderne en eenvoudige definitie van mindfulness is dan ook opletten naar wat er gebeurt en wat je ervaart terwijl het gebeurt.

Hiervoor is oplettendheid en aandacht van belang. Jezelf kunnen en willen betrappen op denk- en/of gevoels- en gedragspatronen terwijl ze zich voordoen creëert ruimte en keuze. Keuze in je handelen, in plaats van te reageren volgens de automatische piloot, OF NIET. Dat is bij diep gegraveerde patronen niet gemakkelijk maar wel mogelijk. Goed observeren en eerlijk en toch ook mild zijn naar dat wat je ziet zijn belangrijke bestanddelen om deze vaardigheid onder de knie te krijgen.

Mindfulness is.....

“Opmerken/ervaren wat er gebeurt,
terwijl het gebeurt.”

...mild, teder!

Wat is de standaard bij interacterende medicatie?

Angelique van Holten, Trombosedienst voor het Gooi, Hilversum

Interacties door geneesmiddelen met vitamine K-antagonisten, VKA (cumarines), komen vaak voor en zijn relevant omdat ze tot ontregeling van de antistollingsbehandeling kunnen leiden. Meestal komt het door een verandering in het metabolisme van de VKA door het andere geneesmiddel. De aard - INR verhogend óf verlagend - en de mate van de interactie kan echter sterk variëren. Algemeen beschikbare informatie bronnen, bijv. het farmacotherapeutisch kompas, geven weinig houvast voor de handelwijze bij het verstrekken van een interacterend geneesmiddel.

Sinds 1999 is er de Standaard afhandeling cumarine interacties. Deze is opgesteld en wordt drie-maandelijks onderhouden door een commissie van drie artsen die werkzaam zijn bij trombosediensten en drie apothekers. De Standaard is direct te benaderen via de homepage op de FNT-website.

In de Standaard worden geneesmiddelen opgenomen die, na een beoordeling door de commissie, een zodanige interactie geven met VKA dat het consequenties heeft voor de behandeling, bijv. aanpassing van de VKA-dosering. Hoewel vaak op basis van eigenschappen van een geneesmiddel de mogelijkheid van een interactie afgeleid kan worden, kan een relevante interactie ook pas bekend worden naar aanleiding van interactiemeldingen bij Lareb.



Het primaire doel van de Standaard is een meldsysteem voor apothekers te zijn. Als een VKA-gebruiker een interacterend geneesmiddel krijgt voorschreven, genereert het apotheek informatie systeem een waarschuwing over de aard en ernst van de interactie en er wordt aangegeven wat de apotheek moet doen. Globaal zijn er twee mogelijkheden: de trombosedienst informeren of met de behandelend arts overleggen over een alternatief geneesmiddel.

De trombosedienst handelt vervolgens de melding af: registratie en beoordeling van doseerschema. Hiervoor moet de trombosedienst intern een beleid vastleggen. Uit onderzoek is gebleken dat ernstige INR ontregelingen voorkomen worden door het gebruik van de Standaard.

In de Standaard is ook een "attentielijst" opgenomen: geneesmiddelen die wel verdacht zijn voor interactie, maar waarvoor nog aanvullend bewijs nodig is. Deze geneesmiddelen worden niet door de apotheek doorgegeven, maar moeten door de trombosedienst zelf gemonitord worden.

Het nieuwe werken: Vingerprik, Gouden Standaard

Kirsti Janmaat, Groene Hart Diagnostisch Centrum Gouda

Oktober 2015, start van de vingerprik voor het Groene Hart Diagnostisch Centrum. Tijd om te veranderen, om mee te gaan met de tijd. Veranderingen voor zowel de patiënt als de medewerkers van de bloedafname, administratie, doseerafdeling en het laboratorium. Het was een spannende tijd want kan ik wel met die smartphone overweg? Hoe zullen de nieuwe werkwijzen eruit zien? Verlies ik misschien mijn baan? En hoe zal de patiënt reageren?

De vingerprik stelt medewerkers bloedafname in staat om een INR en de bijzonderheden direct door te sturen naar de administratie en de doseerafdeling. Het personeelsnummer en patiëntnummer worden gescand met de CoaguChek. Vervolgens wordt het patiëntenmonster getest en de INR bepaald. Op de CoaguChek wordt een QR-code opgevraagd waarin de patiëntgegevens zijn gecodeerd. Het proces gaat vervolgens verder met de smartphone met daarop een app om de INR en aanvullende informatie door te sturen.

De resultaten worden geüpload in de app door de QR-code te scannen. Tot slot kan er op gestandaardiseerde wijze



aanvullende informatie in de app worden ingevoerd. Hierbij kan gedacht worden aan medicijnen, bloedingen, koorts, vakanties en administratieve mededelingen.



De mededelingen verschijnen na versturen direct in het dossier van de patiënt. De INR'en moeten gedurende de dag worden geïmporteerd. De vingerprik brengt dus zowel nieuwe werkzaamheden, bijvoorbeeld voor de medewerkers van het lab, als verschoven werkzaamheden met zich mee. Zo wordt er in plaats van het intikken van de mededelingen vanaf de kaart, een lijst met verzonden administratieve mededelingen verwerkt. Doordat de INR'en direct beschikbaar zijn, kan er vroeg gestart worden met doseren waardoor de doseerkaarten op tijd de deur uit kunnen en het overwerken verleden tijd is. Daarbij is de vingerprik de oplossing voor logistieke problemen, doordat bloedafname

medewerkers in principe niet langer het bloed hoeven in te leveren.

Al met al is de implementatie van de vingerprik vlot verlopen, sneller dan in eerste instantie verwacht. Medewerkers en patiënten zijn positief. De vingerprik is voor patiënten minder belastend. Daarbij geven zij extra informatie, doordat ze gelijk op de hoogte zijn van hun INR. Het proces is minder foutgevoelig en door de standaardisering voor het invoeren van mededelingen wordt de aanvullende informatie completer aangeleverd



Het nieuwe werken: Antistolling in de medicatierol

Marjon Lammers, Trombosedienst Leiden

Een medicatierol wordt ook wel een baxter genoemd. In een baxter worden geneesmiddelen, die op hetzelfde tijdstip moeten worden gebruikt, samen in een zakje verpakt. Op elk zakje staan de namen van de geneesmiddelen, de datum en tijdstip van inname en zitten aan elkaar vast op een rol. De baxter wordt voor 1, 2 of 3 weken gemaakt door een apart bedrijf. Omdat het maken van een baxter tijd kost moet altijd enkele dagen van te voren bekend zijn wat de medicatie en de dosis is voor de komende weken. Daarom is het verpakken van medicijnen in een baxter waarvan de dosering vaak wijzigt complex.

Bij het invoeren van VKA in een baxter zijn meerdere partijen betrokken, zoals de trombosedienst, de apotheek, de firma, de thuiszorg en de patiënt. Dit betekent dat er met die partijen afspraken moeten worden gemaakt. De trombosedienst Leiden speelt een grote rol in het optimaliseren van de ketenzorg door knelpunten te signaleren, problemen op te lossen en om de samenwerking met de ketenpartners te verbeteren. Dit heeft ertoe geleid dat in 2012 de trombosedienst Leiden een nieuwe richtlijn voor het uitzetten van de VKA's in de baxter heeft ontwikkeld voor de apotheken in de regio. Doordat het toch nog problemen gaf bij de apotheken heeft de trombosedienst

Leiden het doseerbeleid in 2014 daarop aangepast en heeft de apotheek nieuwe afspraken gemaakt met de firma. Het kost tijd om het project goed op te zetten en het is arbeidsintensief voor zowel de apotheek als de trombosedienst. Maar wat is nu de winst? We denken dat de kwaliteit van de antistollingsbehandeling verbetert door betere inname van de VKA. Een VKA in de baxter heeft alleen kans van slagen door goed overleg en samenwerking met de ketenpartners.

De richtlijn voor de apotheek en de regionale werkafspraken staan op de website van de trombosedienst Leiden, www.trombosedienst-leiden.nl, zorgverlener, apotheek.



Het nieuwe werken: SMARTOUR

Petra Mol, Trombosedienst LabWest, Den Haag

Binnen de afdeling Trombosedienst – LabWest zijn drie planners actief, Joke van Lith, Steef Besteman en ondergetekende. We houden ons alle drie bezig met de bezetting van het personeel, maar vooral met de routeplanning. Hiervoor gebruiken we het programma SmarTour. Binnen een groot werkgebied worden INR-prikposten, INR-afnames aan huis, combiposten (zowel INR als bloedafname ziekenhuis of huisarts) en ziekenhuisafnames aan huis ingepland. Gemiddeld zijn er 35 routes per dag met in totaal tussen de 900 en 1100 prikken. SmarTour heeft veel voordelen. Zo is er tijdsbesparing door het automatisch inplannen, waardoor interne werkprocedures worden verbeterd en er een groei kan worden opgevangen in tijden van vakanties en ziekte. Voor de medewerkers in de buitendienst is het prettig dat er direct contact is met het patiëntdossier (zo staan ze niet voor

een verkeerd adres) en worden er gelijkwaardige routes gecreëerd. Bovendien houdt SmarTour rekening met diverse randvoorwaarden, zoals werktijden van de medewerkers, tijden van poli's en bijzonderheden van patiënten. Hierdoor kan een medewerker optimaal zijn tijd benutten om de patiënt van dienst te zijn.

Kortom, plannen met SmarTour is dol-fijn en ik nodig iedereen van harte uit om dit te komen bekijken.



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 Medion 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 2-2016 is vrijdag 8 juli 2016 • ISSN: 1380-2232

