

Trombose en antistolling



50^E JAARGANG • NUMMER 1 • 2022



Voorwoord

Met veel plezier biedt de redactie van het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling u richting de zomer een rijkelijk gevulde editie aan. Het leven neemt geleidelijk weer een min of meer normaal ritme aan. We zien elkaar weer wat vaker 'live' en we werken niet meer uitsluitend digitaal. Tegelijk zijn digitaal en hybride werken niet meer weg te denken en zullen een plekje krijgen in het 'nieuwe normaal'. Voor deze editie is de redactie na 2,5 jaar weer een keer fysiek bijeen gekomen. Dat was nuttig en goed en we hebben geconstateerd dat we u in deze editie een aantal zeer leeswaardige artikelen aan kunnen bieden. We hopen dat u op een van de komende zomerse dagen de tijd vindt om deze te lezen.

We beginnen met een heel belangrijk onderwerp, namelijk Medicatieoverdracht. Zoals u weet loopt er al een paar jaar een groot landelijk programma om uiteindelijk zorgbreed te komen tot een elektronische uitwisseling van medicatiegegevens en één actueel medicatieoverzicht voor elke patiënt. Angelique van Holten was de afgelopen jaren de projectleider binnen de sector trombosezorg en zij draagt op 1 juli a.s. het stokje over. Zij beschrijft waar we nu staan en wat de volgende fasen van de grote praktijktest en de brede uitrol inhouden.

Dr. Eric Geijteman, internist-oncoloog en klinisch farmacoloog is postdoc onderzoeker op het thema 'zorg rond het levenseinde' in het Erasmus MC. Zijn bijdrage is getiteld 'Antitrombotica aan het einde van het leven; Als minder wellicht meer is.' Een heel interessante bijdrage, waarover hij eerder heeft gesproken tijdens de Applicatiecursus en op de Nascholingsdag.

Chantal Visser beschrijft het onmiddellijke effect van COVID-19 vaccinatie op de stabiliteit van de antistollingsbehandeling bij vitamine K-antagonist gebruikers. In dit onderzoek is gekeken of het Comirnaty, Pfizer/BioNTech vaccin leidt tot verslechtering van de stabiliteit van de antistollingsbehandeling.

Daarna komen drie door de FNT ondersteunde proefschriften aan bod.

Mitch van Thor van de afdelingen Cardiologie en Longziekten van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein beschrijft de klinische uitkomsten van chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie.

Vervolgens geeft Lisette van Dam een samenvatting van haar proefschrift 'Magnetic Resonance Non-Contrast Thrombus Imaging in de diagnostiek van veneuze trombose'. Een centraal thema van dit proefschrift is de toepassing van deze MRI-techniek in lastig te diagnosticeren VTE, waaronder ipsilateraal recidief DVT in het been, armvene trombose, vena portae trombose en cerebrale vene trombose.

Het derde proefschrift is van Roisin Bavalia en is getiteld 'Directe orale antistollings bloedspiegels in dagelijkse praktijk'. Hierin rapporteert zij over indicaties en wijzigingen van antistollingsbeleid van aangevraagde DOAC-spiegels in twee academische centra in Nederland.

We sluiten weer af met een aantal leestips van de leden van de redactie van TTA. We herhalen onze oproep om ook zelf uw collega's te attenderen op interessante artikelen. Schroom niet om uw leestip aan de redactie door te geven. Daarnaast blijft het mogelijk om vanuit uw dagelijkse praktijk onderwerpen aan te dragen of zelf een bijdrage in te dienen. Reacties kunt u sturen naar fnt@fnt.nl.

De redactie wenst u een prachtige zomer!

inhoud



01 Voorwoord

02 Medicatieoverdracht: de weg naar medicatieveiligheid

07 Antitrombotica aan het einde van het leven

09 Het onmiddellijke effect van COVID-19 vaccinatie op de stabiliteit van de antistollingsbehandeling bij vitamine K-antagonist gebruikers

15 Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie: klinische uitkomsten

18 Magnetic Resonance Non-Contrast Thrombus Imaging in de diagnostiek van veneuze trombose

22 Directe orale antistollings bloedspiegels in dagelijkse praktijk

26 Leestips van de redactie!

Medicatieoverdracht: de weg naar medicatieveiligheid

Angelique van Holten

Medicatie "on" veiligheid is een medisch en maatschappelijk probleem van niet te onderschatten omvang. Studies in binnen- en buitenland tonen aan dat er jaarlijks grote aantallen ziekenhuisopnames plaatsvinden vanwege een medicatie-incident. In Nederland gaat het om ruim 1200 opnames per week, waarvan bijna 50% vermeden had kunnen worden¹. Dat zijn op jaarbasis 27.000 opnames, die met onnodig menselijk leed en aanzienlijke zorgkosten gepaard gaan.

Medicatie-incidenten ontstaan bijvoorbeeld door fouten bij het voorschrijven, afleveren, toedienen of gebruik van medicatie. De kans op een medicatie-incident neemt sterk toe bij kwetsbare patiënten: hogere leeftijd (>65 jaar), het gebruik van 5 of meer geneesmiddelen of multimorbiditeit. Het type geneesmiddel is eveneens van belang; de gevolgen van een medicatie-incident bij hoogrisicomedicatie zoals antistolling zijn vaak ernstig. Niet

voor niets scoort antistollingsmedicatie, ook de plaatjesremmers, altijd hoog in de top van medicatiegerelateerde incidenten en ziekenhuisopnames.

Echter onderzoeken^{1,2,3} tonen ook aan dat gebrekkige uitwisseling van medicatiegegevens tussen betrokkenen bij de zorg rondom een patiënt in belangrijke mate bijdraagt aan medicatie-incidenten. Er is onvoldoende mogelijkheid om 24 uur van de dag, 7 dagen per week (24/7) geïnformeerd te zijn over het actuele medicatiegebruik van een patiënt. Daardoor ontstaan risicovolle situaties. Bijvoorbeeld geen bewaking op interactie bij het voorschrijven van nieuwe medicatie, bij een acute ingreep is gebruik van antistolling niet bekend, patiënt gebruikt de medicatie niet of anders dan voorgeschreven, etc.

Medicatieveiligheid moet en kan beter! Maar hoe?

Al in 2008 verscheen de eerste richtlijn 'Overdracht van Medicatiegegevens in de keten', aangejaagd door VWS en IGJ en

opgesteld door 19 zorgveldpartijen en Zorgverzekeraars Nederland. De FNT was één van de opstellers.

De kernboodschappen van de richtlijn waren: volledige en tijdige overdracht van medicatiegegevens in de keten is essentieel voor een veilige en optimale behandeling. Zorgverleners in de keten moeten altijd kunnen beschikken over een actueel medicatieoverzicht. De verantwoordelijkheden van de verschillende betrokkenen (zorgverleners en patiënten) bij de overdracht van medicatiegegevens werden beschreven, met een nadrukkelijke rol en medeverantwoordelijkheid voor de patiënt.

Digitale overdracht van medicatiegegevens door de ICT systemen van alle aangesloten partijen werd gezien als voorwaarde voor een geslaagde implementatie van de richtlijn. Die digitaliseringslag kon echter niet gemaakt worden, o.a. door alle commotie rond het landelijk elektronisch patiëntendossier (EPD) en uiteindelijk afstemmen ervan door de Eerste Kamer in 2011. Het gevolg was dat de 24/7 uitwisseling van medicatiegegevens nog steeds aangewezen was op "handwerk": faxen, telefonisch contact, voorlopige ontslagberichten, navraag bij de patiënt of diens verzorger, etc.

Trombosediensten implementeerden de richtlijn zo goed mogelijk, bijvoorbeeld met procedures voor het opvragen van medicatieoverzichten en voor interacterende medicatie, maar ook door het in de praktijk brengen van de Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling (LSKA).

In 2018 bundelden 22 zorgveldpartijen krachten voor een herziening van de 2008 richtlijn, die met name door gebrekkige digitale overdracht van gegevens onvoldoende in de praktijk gebracht was. VWS financierde het herzieningstraject dat resulteerde in het vaststellen van de "richtlijn Overdracht Medicatiegegevens in de keten, Herziening 2018-2019". De richtlijn werd in februari 2020 als kwaliteitsstandaard ingeschreven in het register van het Zorginstituut.

Inhoudelijk is de richtlijn aangescherpt. De kernboodschappen van de eerste versie zijn onveranderd: er is 24/7 een actueel medicatieoverzicht beschikbaar, er is tijdige en volledige uitwisseling van medicatiegegevens in de hele keten en de verantwoordelijkheden van de ketenpartners, inclusief de patiënt, zijn beschreven. T.o.v. de richtlijn uit 2008 is de basisset medicatiegegevens uitgebreid, bijvoorbeeld met de nierfunctie in geval van afwijkende waarde, is er een aanvullende set medicatie gegevens met bijvoorbeeld patiëntkenmerken en wordt het geverifieerde medicatie gebruik, incl. zelfmedicatie, geregistreerd.

Essentieel voor het slagen van de implementatie en het bereiken van het doel medicatieveiligheid is de onlosmakelijke koppeling van de richtlijn aan digitale gegevensoverdracht tussen alle zorgverleners en ook de patiënt, een randvoorwaarde die is vastgelegd in de kwaliteitsstandaard. Om de gegevensuitwisseling tussen de vele en zeer diverse ICT-informatiesystemen technisch

mogelijk te maken is de informatiestandaard Medicatieoverdracht MP9 gebouwd door Nictiz (Nederlandse kennisorganisatie voor digitale informatie-uitwisseling in de zorg) en VZVZ (Vereniging van Zorgaanbieders voor Zorgcommunicatie). Alle ICT-informatiesystemen van de zorgverleners, denk aan bijvoorbeeld Trodis of Portavita, moeten hierop aangepast worden.

Alleen "samen voor medicatieoverdracht" worden de doelen van de richtlijn en de digitalisering van de medicatieoverdracht in het complexe zorgveld bereikt. Maar hoe?



Onder aansturing van Nictiz is het programma Medicatieoverdracht ingericht. Het programmateam initieert en coördineert de cross- en boven-sectorale activiteiten die nodig zijn voor de implementatie van het programma.

Het Nederlandse zorgveld is opgedeeld in 10 zorgsectoren, met ruim 16.000 zorgaanbieders en 75 leveranciers van ICT informatiesystemen. In een sector werken de beroeps- en brancheorganisaties samen om hun achterban te vertegenwoordigen. Zij vaardigen een projectleider en zo nodig ondersteunende zorgprofessionals af naar het programma Medicatieoverdracht. Trombosezorg is zo'n sector, waarbinnen de FNT alle trombosediensten vertegenwoordigt. Hoewel Trombosezorg de kleinste sector is, heeft zij een duidelijke positie in het veld. Er wordt door het programma Medicatieoverdracht met het belang van de sector in het kader van medicatieveiligheid terdege rekening gehouden.

De sector Patiënt & Cliënt is een belangrijke sector, de patiënt heeft immers een centrale rol in het medicatieproces en vanuit de sector wordt een waardevolle bijdrage geleverd aan het programma.

Sectoren:



Figuur 1: de 10 zorgsectoren

De leveranciers van de ICT-systemen worden bij de implementatie van de informatiestandaard MP9 begeleid door een team van Nictiz en VZVZ experts. Zo nodig worden de projectleiders er voor advies bij betrokken.



Voor de sturing van het programma zijn een Stuurgroep en een Regiegroep opgericht waarin alle sectoren vertegenwoordigd zijn. VWS is de opdrachtgever van het programma en heeft een rol bij het vervullen van randvoorwaarden als financiering en wetgeving.

Het programmateam Medicatieoverdracht en de sectorale projectleiders, ondersteund door professionals uit hun achterban, werken intensief samen om de richtlijn en de digitalisering naar de praktijk te brengen. Enkele voorbeelden van dergelijke activiteiten zijn:

- in kernteams met input van inhoudelijke expertise vanuit de sectoren én met oog voor de zorgketen de richtlijn vertalen naar samenwerkingsafspraken tussen de sectoren en zo nodig naar "eisen" voor de ICT-informatiesystemen. Door deze afspraken wordt geborgd dat alle partners in de zorgketen op het juiste moment, ook in ANW uren, toegang hebben tot de actuele medicatiegegevens. Bijvoorbeeld het stoppen van de VKA behandeling in het ziekenhuis wordt met een digitaal bericht gedeeld met de trombosedienst.
- in werkgroepen actuele deelt thema's zoals patiënttoestemming uitwerken
- input leveren door sectoren voor nieuwe use cases (werkprocessen) in de Informatiestandaard.
- de uitrol van het programma ontwikkelen, voorbereiden en uitvoeren
- regelingen voor financiering (door VWS) van het programma vormgeven

Veel van bovenstaande activiteiten zijn (bijna) afgerond, zodanig dat nu de stap naar de eerste grote praktijktest, de Kickstart, gezet kan worden. In twee samenwerkingsverbanden zullen sectoren het programma gaan implementeren en in een aantal fasen gaan testen. De bevindingen van de Kickstart worden gedeeld met alle zorgaanbieders en leveranciers en zullen bijdragen aan de brede uitrol naar alle zorgaanbieders en ICT-leveranciers. Naar verwachting wordt in juni a.s., maar uiterlijk in september, de definitieve deelname van twee samenwerkingsverbanden aan de Kickstart bekend gemaakt, door VWS, en kan de aftrap voor de Kickstart gegeven worden. Antistollingsmedicatie is hoogrisicomedicatie waarbij ernstige medicatie-incidenten (te) vaak voorkomen. De sector Trombosezorg onderkent het grote belang van volledige medicatieoverdracht in de zorgketen. Aan de eerste kleine, succesvolle praktijktest in oktober 2020 werd door Trombosedienst Atalmedial samen met Trodis leverancier ASolutions een enthousiaste bijdrage geleverd. Deelname aan de Kickstart wordt gezien als de belangrijke volgende stap in het implementatietraject zowel voor de eigen sector als voor de zorgketen. Eén trombosedienst bereidt zich inmiddels voor op deelname aan de Kickstart. Een bijzonder en complex aandachtspunt voor overdracht van medicatiegegevens, maar ook voor zorggegevens in brede zin,

is de patiënttoestemming. Digitale overdracht als middel voor 'zorg'veiligheid slaagt alleen als (bijna) iedereen toestemming geeft voor het delen van informatie. Dat vraagt om bewustzijn bij de patiënt van de risico's bij het niet-verlenen van toestemming maar ook om goede, uitwisselbare registratie van de toestemming. VZVZ heeft samen met de zorg Mitz ontwikkeld, een landelijke online registratievoorziening. Patiënten kunnen er hun toestemmingskeuzes vastleggen en beheren. Zorgaanbieders kunnen er de toestemming voor het uitwisselen van medische gegevens opvragen.

Mitz is nog niet klaar voor brede toepassing. Ook zijn er juridische obstakels om een voor iedereen werkbaar en begrijpelijke oplossing te realiseren. Mede door inzet van de sector Patiënt & Cliënt is het pijnpunt toestemming opgepakt door een aantal werkgroepen bij Nictiz/VZVZ, VWS en de politiek. Naar verwachting zal het enkele jaren duren voor een structurele oplossing gevonden is. Tijdens de Kickstart zal een tijdelijke werkwijze gebruikt worden.

Wat doet de FNT?

De FNT stuurgroep is opgericht, bestaande uit een projectleider, drie vertegenwoordigers uit de trombosediensten met medisch inhoudelijke kennis en kennis van de werkprocessen en vanuit het FNT bureau de directeur en een beleidsadviseur.

De FNT stuurgroep werkt de strategie en activiteiten uit voor de implementatie van het programma Medicatieoverdracht en bewaakt de voortgang. De focus ligt nu nog bij het kwartiermaken en voorbereiden op de Kickstart en de brede uitrol. Daarvoor heeft de stuurgroep ook frequent overleg met de sectorale ICT-leveranciers over de actuele ontwikkelingen en implementatie van het digitaliseringsproces.

De projectleider, ondersteund door stuurgroepleden, vertegenwoordigt de sector in het programma Medicatieoverdracht in een breed scala van activiteiten. Een aantal voorbeelden:

- uitgebreide overlegstructuur tussen alle betrokken partijen
- er is o.a. onderzoek gedaan en afgerond naar aansluiting van de trombosediensten op het Landelijk Schakelpunt (LSP) en de implementatie van een Elektronisch voorschrijfsysteem (EVS) in de Trombosedienstinformatiesystemen (TrIS). Aansluiting op een infrastructuur zoals het LSP is noodzakelijk om vanuit een TrIS medicatiegegevens uit te kunnen wisselen. Het voorschrijven van medicatie middels een EVS is een wettelijke verplichting.
- Samen met Nictiz en VZVZ is intensief gewerkt aan
 - de ontwikkeling in de G-Standaard van medisch-farmaceutische beslisregels voor de interactiebewaking bij VKA medicatie.
 - het "wisselend doseerschema" (WDS), waardoor het VKA doseerschema 24/7 beschikbaar komt voor toediener (in thuiszorg en instellingen), maar ook voor medebehandelaars. Vanwege de specifieke sectorale en cross-sectorale werkprocessen is uiteindelijk in de Informatie-

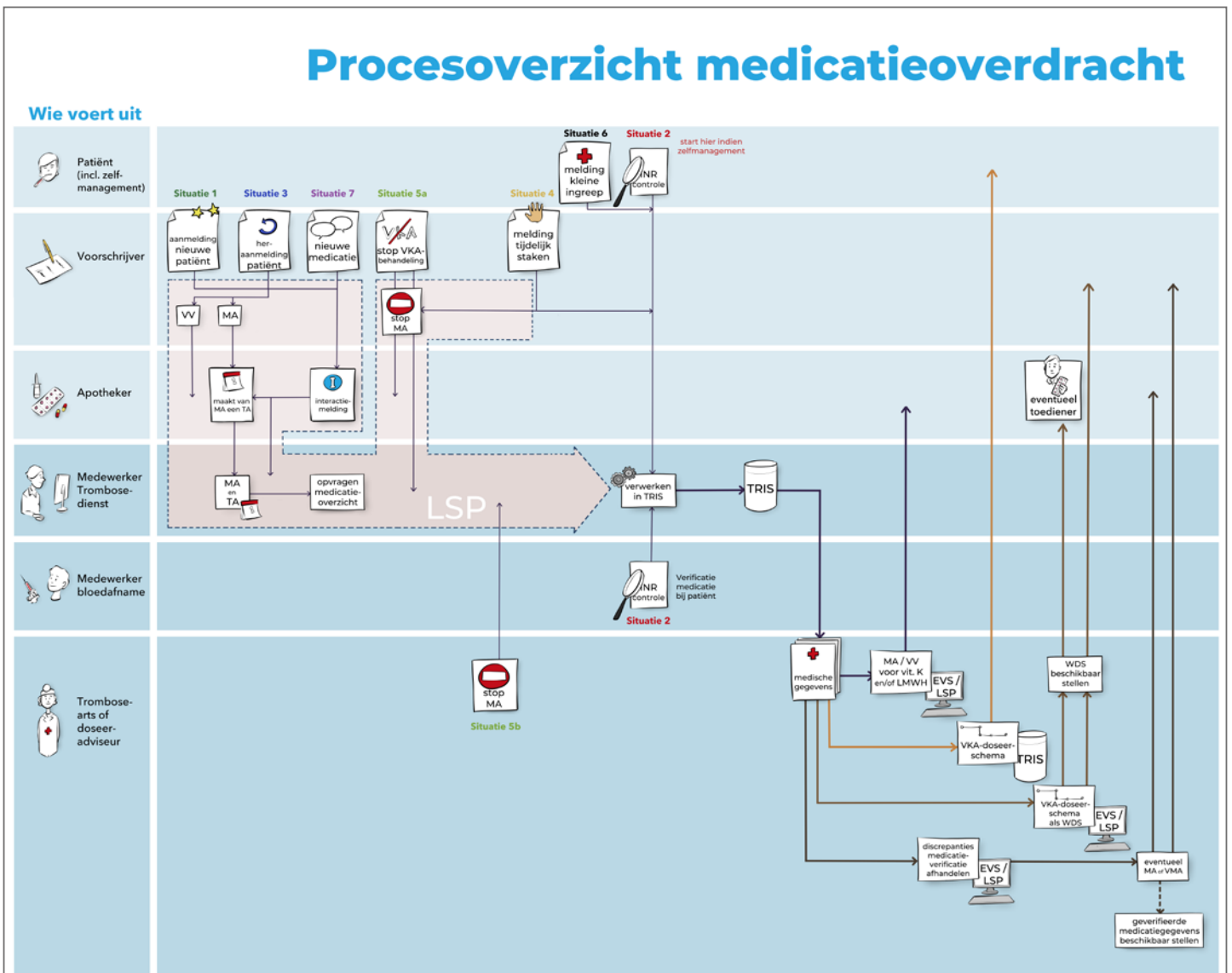
standaard de nieuwe bouwsteen "WDS" ontwikkeld, voorlopig voor het VKA doseerschema. Men verwacht echter het concept "WDS" ook bij andere medicatie met wisselende doseerschema's te kunnen gebruiken.

- een sluitende digitale oplossing voor de 0-dosering in het VKA doseerschema - een "0" wordt nl. in digitale systemen als 'niet bestaand' beschouwd en dus niet weergegeven.
- middels consultatie van de sector en besluitvorming in de FNT ledenvergaderingen is instemming verkregen met de

afspraken die zijn gemaakt in de kernteams (de zgn. voor- genomen besluiten).

- het al opgestarte traject van het uitwerken van werkprocessen op sectorniveau en eventuele aanpassingen in de FNT Veldnorm wordt opgeschaald nu concrete stappen richting de praktijk gezet worden.
- realiseren van financiering van de FNT stuurgroepactiviteiten door een VWS subsidieregeling

Figuur 2: trombosedienst "procesreis"



Situaties waarin de trombosediensten te maken krijgen met medicatieoverdracht

1. Aanmelding nieuwe patiënt
2. Periodieke controle en aanmaken nieuw VKA-doseerschema
3. Her-aanmelding na periode van tijdelijk staken
4. Patiënt stopt tijdelijk (deels) met behandeling VKA
5. Patiënt stopt met behandeling VKA
6. Patiënt krijgt gewijzigd doseer advies
7. Wijziging in interacterende comedicatie

Lijst van gebruikte afkortingen

VKA	Vitamine K antagonist (Fenprocoumon, Acenocoumarol)	WDS	Wisselend doseerschema
INR	International normalized ratio	MA	Medicatieafpraak
LSP	Landelijk Schakelpunt	VMA	Vorstel medicatieafpraak
EVS	Elektronisch voorschrijfsysteem	VV	Verstrekingsverzoek
TRIS	Trombosedienst informatiesysteem (Portavita, Trodis)	TA	Toedieningsafpraak
		LMWH	Laag-moleculair gewichts heparine

- periodieke voortgangsrapportage over de sector naar VWS (subsidieverlener)
- deelname aan het Kickstartbegeleidingsteam en een aantal specifieke Kickstartwerkgroepen. Op de korte termijn zal de FNT stuurgroep zich gaan richten op het voorbereiden en ondersteunen van deelnemers aan de Kickstart.

De FNT stuurgroep communiceert met de sector over het programma Medicatieoverdracht middels frequente nieuwsbrieven, rapportage in de FNT ledenvergaderingen, periodieke overleggen met niet-FNT leden, presentaties bij nascholingen, een 'medicatieoverdracht' pagina op de FNT website en een pagina Trombosezorg op de website www.samenvoormedicatieoverdracht.nl

Wat brengt de toekomst, wat gaat er veranderen?

Volgend op de voortgang van de Kickstart zal Medicatieoverdracht bij alle trombosediensten in een aantal stappen uitgerold gaan worden – de brede uitrol. Dat zal voor iedereen veranderingen met zich mee gaan brengen. Veranderingen in de werkprocessen en in de digitale werkwijzen, nieuwe samenwerkingen in de keten, een grotere rol van de patiënt bij het actueel houden van de medicatiegegevens.

Dat vraagt om aanpassingen van de TrIS-en en van de werkprocessen van trombosediensten en het maken van beleid omtrent de toegang tot het LSP.

Maar ook zal inspanning geleverd moeten worden voor scholing van medewerkers, goede samenwerking in de keten en last but not least goede samenwerking met de TrIS-leveranciers. Daarnaast zal duidelijke communicatie binnen de sector en trombose-diensten en met belanghebbenden daarbuiten zoals de

patiënten belangrijk zijn.

Vanuit de FNT stuurgroep zal ondersteuning geboden worden bij de veranderprocessen.

De FNT stuurgroep zal in een andere opzet verdergaan vanaf juli 2022 om te kunnen voldoen aan haar takenprofiel rondom de kickstart en de brede uitrol van het programma Medicatieoverdracht. Dat is een mooi moment om een nieuwe projectleider aan het roer te zetten van de sector Trombosezorg.

Ik draag per 1 juli 2022 het stokje over na een lange, intensieve, maar ook zeer stimulerende periode waarin ik telkens weer bijleerde over de eigen sector, de ketenpartners en digitalisering. Het is een mooie reis geweest!

Rest mij nog om allen te danken, collegae van de FNT stuurgroep en van de trombosediensten, het FNT bestuur, collega projectleiders en programmteam Medicatieoverdracht (in de breedst mogelijke zin) en TrIS-leveranciers, voor alle samenwerking, steun, geduldig gehoor, bereidheid om mee te denken, bereidheid om actief mee te werken aan het in de praktijk brengen van Medicatieoverdracht, etc. Ik wens jullie heel veel succes **"samen voor medicatie-overdracht"!** ●

Referenties

1. www.samenvoormedicatieoverdracht.nl: kennisbank, kennis-sessies
2. Eindrapport vervolgonderzoek medicatieveiligheid. Erasmus UMC, Nivel, Radboud UMC en Pharmo. 2017
3. Rapport Tijd voor Verbinding. FMS, NVZ, V&VN, NFU en Patiëntenfederatie Nederland. 2018

The image shows a screenshot of the website 'samen voor medicatie overdracht'. At the top, there is a navigation bar with the text 'Ik ben een:' followed by four tabs: 'Zorgaanbieder' (highlighted in teal), 'ICT-leverancier', and 'Patiënt'. Below this, there is a secondary navigation bar with links: 'Deelnemen', 'Over Medicatieoverdracht', 'Kennisbank', 'Nieuws', 'Agenda', and 'Contact'. The main content area features a large banner with a background image of a person in a white lab coat. The banner text reads: 'MET MEDICATIEOVERDRACHT DRAGEN WIJ BIJ AAN VEILIGE ZORG' and 'Dat lukt alleen samen'.

Antitrombotica aan het einde van het leven

Als minder wellicht meer is

Auteurs:

Dr. Eric Geijteman, internist-oncoloog en klinisch farmacoloog, postdoc onderzoeker 'zorg rond het levenseinde', afdeling interne Oncologie, Erasmus MC

Dr. Bregje Huisman, anesthesioloog-pijnspecialist, afdeling Anesthesiologie Amsterdam UMC, locatie VUmc

Drs. Marte van Hylckama Vlieg, arts-onderzoeker Erasmus MC, afdeling interne oncologie, Erasmus MC

Corresponderende auteurs:

e.geijteman@erasmusmc.nl, b.huisman@amsterdamumc.nl, m.vanhylckamavlieg@erasmusmc.nl

Patiënten met een beperkte levensverwachting gebruiken vaak een vorm van antitrombotica. Naarmate het overlijden nadert, kunnen de nadelen van het gebruik van antitrombotica, zoals bloedingen, de overhand krijgen boven de voordelen. Tot op heden ontbreekt het echter aan houvast om het gebruik van antitrombotica bij patiënten met een beperkte levensverwachting – dat wil zeggen een levensverwachting van maximaal weken tot maanden – te reguleren. In dit artikel beschrijven wij kort waar rekening mee gehouden moet worden bij de inzet van antitrombotica aan het einde van het leven, welke handvatten zorgverleners hierbij kunnen gebruiken en welke onderzoeksinitiatieven er op dit moment zijn naar dit onderwerp.

Incidentie

Bij de inzet van antitrombotica wordt het gebruik van trombo-cytenaggregatieremmers (zoals acetylsalicylzuur en clopidogrel) en anticoagulantia bedoeld. De anticoagulantia kunnen worden onderverdeeld in 1) vitamine K-antagonisten (fenprocoumon, acenocoumarol), 2) laag-moleculuurgewicht heparines (zoals nadroparine) en 3) directe orale anticoagulantia (zoals dabigatran en apixaban).

Uit Nederlands onderzoek in hospices, ziekenhuizen en de thuissituatie is gebleken dat ruim de helft van de patiënten in de laatste drie maanden van het leven antitrombotica voorgeschreven krijgt.¹ Bij driekwart van deze patiënten werd de antitrombotica voortgezet tot in ieder geval de laatste week voor het overlijden. Uit ander Nederlands onderzoek kwam naar voren dat een derde van de patiënten in het hospice een anticoagulans gebruikt, waarbij 14,8% van de patiënten het anticoagulans nog voorgeschreven kreeg op de dag van overlijden.²

Besluitvorming

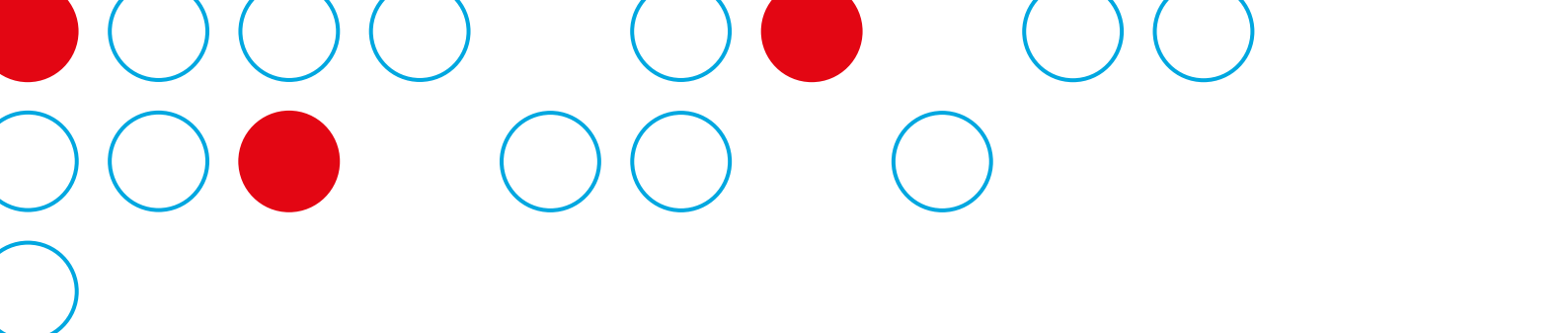
Patiënten met een beperkte levensverwachting vormen een unieke groep als het gaat om potentiële voor- en nadelen van het gebruik van antitrombotica.

Aan de ene kant hebben veel van deze patiënten een levensbedreigende ziekte, zoals kanker, die de kans op trombo-embolische complicaties vergroot. Daarnaast kunnen patiënten bedlegerig worden, waardoor het risico op trombo-embolische gebeurtenissen ook verhoogd is. Uit onderzoek in een hospice is gebleken dat de helft van de opgenomen patiënten een vorm van diepveneuze trombose had.³ Opmerkelijk hierbij was wel dat vrijwel geen van de patiënten hier klachten van ondervonden. Aan de andere kant neemt de kans op complicaties bij het gebruik van antitrombotica toe naarmate het overlijden nadert. Zo ervaart ongeveer 10% van de patiënten in de laatste weken voorafgaand aan het overlijden een klinisch relevante bloeding, waarbij een vijfde van deze bloedingen bijdraagt aan het overlijden van de patiënt.⁴ Bij patiënten met een beperkte levensverwachting behoren anticoagulantia, samen met antibiotica en opioïden, tot de groep geneesmiddelen waarbij de meeste bijwerkingen optreden.⁵ Bij patiënten die een vitamine K-antagonist gebruiken, speelt daarnaast mee dat de INR-waarde in de laatste dagen tot weken fors kan schommelen, waardoor er vaker INR-controle moet worden gedaan. Bij een patiënt in een slechte conditie kan dat belastend zijn en onrust geven bij de patiënt, diens naasten en zorgverleners.

De nauwe balans tussen voor- en nadelen van het gebruik van antitrombotica heeft tot gevolg dat de beslissing om de antitrombotica te starten of continueren, enerzijds, of te stoppen, anderzijds, heel lastig kan zijn.

Perspectieven

Om te achterhalen wat de perspectieven van artsen over het gebruik van anticoagulantia in de laatste fase van het leven zijn, is er recent een zogenaamd 'mixed method' onderzoek uitgevoerd, bestaande uit een vragenlijst- en interviewonderzoek.⁶ In het vragenlijstonderzoek werd een fictieve patiëntcasus voorgelegd over een patiënt met een beperkte levensverwachting en atriumfibrilleren, waarvoor hij acenocoumarol gebruikt (zie kader). Van de 321 huisartsen en medisch specialisten die



respondeerden, gaf 47% aan te stoppen met het gebruik van de anticoagulantia. Iets meer dan een derde (34%) van de respondenten zou juist doorgaan met het gebruik ervan. Opvallend was dat de onderbouwing van hun mening over het wel of niet continueren van de anticoagulantia overeenkomstig was. Dit betrof met name de verbetering of het behoud van de kwaliteit van leven van patiënten. Zo gaf de groep artsen die zou stoppen aan dat er slechts een hele kleine kans is op complicaties zoals een herseninfarct en dat stoppen tot gevolg had dat er geen invasieve INR-bepalingen meer nodig zijn, wat ertoe kan leiden dat de kwaliteit van patiënten verbetert. De groep artsen die zou continueren gaf juist aan dat de kwaliteit van leven optimaal kan blijven doordat continueren de grote kans op onder andere een herseninfarct kleiner maakt. De uitkomsten van het vragenlijstonderzoek maakten duidelijk dat de perspectieven van zorgverleners over de inzet van anticoagulantia aan het einde van het leven sterk verschillen. Dit kwam ook naar voren in het interviewonderzoek onder zorgverleners. Daarnaast kwam in het interviewonderzoek naar voren dat bij de besluitvorming om anticoagulantia te stoppen of voort te zetten het type anticoagulans, de oorspronkelijke indicatie, onderliggende ziekten en de levensverwachting en klinische toestand van de patiënt een rol spelen. De geïnterviewde artsen gaven aan dat het gebrek aan bewijs voor zowel stoppen als voor continueren de besluitvorming hierover sterk bemoeilijkt.

In de praktijk is het continueren van een geneesmiddel eenvoudiger dan het stoppen hiervan. Hierbij speelt mee dat stoppen van een geneesmiddel, met als gevolg daarvan nadelige effecten, het gevoel geeft dat dit effect te voorkomen was geweest. Bij het continueren van een geneesmiddel, met als gevolg daarvan nadelige effecten, geeft dit juist eerder het gevoel 'dat alles is gedaan, wat gedaan kon worden'. In de dagelijkse praktijk wordt over het algemeen dan ook pas gestopt met antistolling als reactie op een probleem, zoals recidiverende bloedingen of moeilijkheden bij de inname van het geneesmiddel, in plaats van proactief, dat wil zeggen voorafgaand aan eventuele problemen.

Onderzoeksinitiatieven

Vanuit het Erasmus MC zijn we gestart met een onderzoek om ook de perspectieven van patiënten en hun naasten op het gebruik van antitrombotica te achterhalen. Daarnaast willen we met het onderzoek zorgverleners meer houvast geven door inzichtelijk te maken welke risico's er daadwerkelijk kleven aan continueren dan wel stoppen/niet-starten met antitrombotica aan het einde van het leven. Daarnaast zal er op korte termijn een groot Europees onderzoek van start gaan naar het gebruik van anticoagulantia aan het einde van het leven, geïnitieerd vanuit het LUMC (hoofdonderzoeker Erik Klok). Dit Europese onderzoek zal nog meer handvatten aanreiken voor de dagelijkse praktijk.

Tot slot, van reactief naar proactief

Patiënten in de laatste fase van het leven gebruiken vaak een vorm van antitrombotica, die tot vlak voor het overlijden wordt gecontinueerd. Totdat er meer kennis is over het gebruik van antitrombotica aan het einde van het leven, raden we zorgverleners aan om gedurende het ziekteverloop, op het moment dat duidelijk wordt dat de patiënt een beperkte levensverwachting heeft, in overleg met de patiënt na te gaan of de antitrombotica al dan niet gecontinueerd moet worden. Hiervoor kan gebruik worden gemaakt van een algoritme dat we recent hebben ontwikkeld.¹ Deze vroegtijdige besluitvorming kan tot gevolg hebben dat de antitrombotica niet meer reactief en vlak voor het overlijden wordt gestopt, maar proactief en op een moment dat de nadelen van het gebruik de overhand nemen boven de voordelen ervan. ●

De heer Witte is 78 jaar. Behoudens idiopathisch atriumfibrilleren waarvoor hij een bètablokker en acenocoumarol gebruikt, heeft hij een blanco medische voorgeschiedenis. Vanwege gewichtsverlies en algehele achteruitgang wordt hij in het ziekenhuis opgenomen. Er blijkt sprake te zijn van een gemetastaseerd pancreascarcinoom. Zijn levensverwachting wordt geschat op maximaal enkele weken. Wat zou u doen ten aanzien van het gebruik van de acenocoumarol?

Referenties

1. Huisman BAA, Geijteman ECT, Arevalo JJ et al. Use of antithrombotics at the end of life: an in-depth chart review study. *BMC Palliat Care* 2021;20:110.
2. van Nordennen RT, Lavrijsen JC, Heesterbeek MJ et al. Changes in Prescribed Drugs Between Admission and the End of Life in Patients Admitted to Palliative Care Facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:514-8.
3. Kowalewska CA, Noble BN, Fromme EK et al. Prevalence and Clinical Intentions of Antithrombotic Therapy on Discharge to Hospice Care. *J Palliat Med* 2017;20:1225-30.
4. Tardy B, Picard S, Guirimand F et al. Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: the RHESO study. *J Thromb Haemost* 2017;15:420-8.
5. O'Leary J, Pawasauskas J, Brothers T. Adverse Drug Reactions in Palliative Care. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2018;32:98-105.
6. Huisman BAA, Geijteman ECT, Kolf N et al. Physicians' opinions on anticoagulant therapy in patients with a limited life expectancy. *Semin Thromb Hemost* 2021;47:735-744.

Het onmiddellijke effect van COVID-19 vaccinatie op de stabiliteit van de antistollingsbehandeling bij vitamine K-antagonist gebruikers

Chantal Visser¹, Joseph S. Biedermann¹, Melchior C. Nierman², Felix J. M. van der Meer³, Anouk J. W. Gulpen⁴, Yvonne C. F. Moors⁴, Suzanne C. Cannegieter^{3,5}, Willem M. Lijfering⁶, Marieke J. H. A. Kruij^{1,7}

¹ Afdeling hematologie, Erasmus MC, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

² Afdeling Trombose en Antistolling, Atalmedial Medisch Diagnostisch Centrum, Amsterdam

³ Afdeling Interne Geneeskunde, sectie Trombose en Hemostase, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden

⁴ Afdeling Interne Geneeskunde, Elkerliek ziekenhuis, Helmond

⁵ Afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

⁶ Kennisinstituut van de Federatie Medische Specialisten, Utrecht, Nederland

⁷ Trombosedienst Star-shl, Rotterdam

Corresponderende auteur: Dr. Marieke J. H. A. Kruij, afdeling Hematologie, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD, Rotterdam, telefoonnummer: +31107033744; e-mail: m.kruij@erasmusmc.nl

Oorspronkelijk artikel: The Immediate Effect of COVID-19 Vaccination on Anticoagulation Control in Patients Using Vitamin K Antagonists. C. Visser et al. *Thromb Haemost* 2022;122:377-385. DOI: 10.1055/s-0042-1742628.

Samenvatting

In januari 2021 werd in Nederland gestart met het vaccineren tegen het SARS-CoV-2 virus. Deze vaccinaties kunnen leiden tot systemische reacties zoals koorts, koude rillingen en misselijkheid. Hierdoor kan de stabiliteit van de antistollingsbehandeling bij gebruikers van vitamine K-antagonisten (VKA) verslechteren. In ons onderzoek hebben wij gekeken of het BNT162b2 vaccin (Comirnaty, Pfizer/BioNTech) leidt tot verslechtering van deze stabiliteit door de INR-waarden en VKA doseringen vóór de vaccinatie te vergelijken met de waarden en doseringen na de eerste en tweede vaccinatie. Na de eerste vaccinatie was er een 8,9% daling van INR-waarden binnen de therapeutische range in vergelijking met vóór de vaccinatie. Er was een verhoogd risico op supratherapeutische (OR=1,34 (95% BI 1,08-1,67)) en subtherapeutische (OR=1,40 (95% BI 1,08-1,83)) INR-waarden na de eerste vaccinatie. Vanuit deze resultaten concluderen wij dat er een associatie is tussen het BNT162b2 vaccin en verslechterde stabiliteit van antistolling. Daarom adviseren wij om de INR vroegtijdig na de COVID-19 vaccinatie te monitoren.

Inleiding

De nieuwe coronavirusziekte (COVID-19) wordt veroorzaakt door het virus SARS-CoV-2 en heeft wereldwijd bijgedragen aan een forse stijging van morbiditeit en mortaliteit¹. Het virus kan lijden

tot verschillende ziektestadia; van een milde griepachtige ziekte tot aan ernstige longontsteking met noodzaak tot mechanische beademing¹. Naast het effect van het virus op de longen, lijkt het virus ook een effect te hebben op de stolling en het hart- en vaatstelsels^{2,4}. Zo wordt COVID-19 geassocieerd met verhoogde D-dimeren, hoge fibrinogeenwaarden en een verlenging van de protrombinetijd (PT)^{2,3}. Deze zogenoemde coagulopathie is een van de meeste belangrijke prognostische factoren voor een slechte uitkomst bij patiënten met COVID-19^{2,3}. Deze bevindingen suggereren een mogelijk effect van COVID-19 op stolling.

In januari 2021 werd er in Nederland gestart met het vaccineren tegen het SARS-CoV-2 virus, waarbij het BNT162b2 vaccin (Comirnaty, Pfizer/BioNTech)⁵ voornamelijk werd gebruikt bij ouderen en mensen met comorbiditeiten, zo ook bij vitamine K-antagonist (VKA) gebruikers. Na dit vaccin worden door bijna 50% van de gevaccineerden systemische reacties, zoals koorts, koude rillingen en misselijkheid gemeld⁵. Het is bekend dat systemische reacties de stabiliteit van antistolling bij VKA-gebruikers kunnen verslechteren⁶. Zodoende zou het COVID-19 vaccin direct of indirect de INR-waarde kunnen beïnvloeden en daarmee de stabiliteit van antistolling bij VKA-gebruikers kunnen verslechteren. Daarom hebben wij door middel van een case-cross-over onderzoek onderzocht of het BNT162b2 vaccin de stabiliteit van antistolling bij VKA-gebruikers beïnvloedt.

Methode

Studie populatie

Wij hebben in dit case-cross-over onderzoek alle volwassen VKA-gebruikers geïncludeerd die tussen 1 januari en 14 februari 2021 een BNT162b2 vaccin hebben gekregen en die op dat moment werden gecontroleerd door Atalmedial, trombosediens Leiden, Star-shl of de trombosediens van het Elkerliek Ziekenhuis. We hebben VKA-gebruikers geëxcludeerd indien zij in het ziekenhuis opgenomen zijn geweest, een ingreep hadden ondergaan of gestart of gestopt waren met medicatie waarvan een interactie met VKA bekend is in de drie maanden vooraf tot aan het einde van de studie. Er is gebruik gemaakt van de "Standaard afhandeling VKA-interacties"⁷ van de Federatie van Nederlandse Trombosediens (FNT) voor de beoordeling van deze medicatie. Verder werden VKA-gebruikers geëxcludeerd als zij een afwijkende therapeutische range hadden (bijvoorbeeld 3,0-4,0 of 1,5-2,0) of tijdens de studie zijn gewisseld van acenocoumarol naar fenprocoumon of vice versa.

Uitkomstmaten

Onze belangrijkste uitkomstmaat was het percentage van subtherapeutische (onder de therapeutische range) en supratherapeutische (boven de therapeutische range) INR-waarden vóór en na elk van de vaccinaties. Voor deze uitkomstmaat hebben wij gebruik gemaakt van de meest recente INR voor en na de eerste en tweede vaccinatie. De VKA-gebruikers werden verdeeld in een standaard intensiteitsgroep (therapeutische range tussen 2,0-3,0) en een hoog intensiteitsgroep (therapeutische range tussen 2,5-3,5). Voor beide groepen werd het percentage van INR-waarden onder, binnen en boven de therapeutische range berekend. Andere uitkomstmaten waren de percentages van INR's boven de 5, de gemiddelde INR-waarden en gemiddelde VKA doseringen en percentages van INR-waarden die gevolgd werden door een significante dosis-aanpassing. Een significante dosis-aanpassing werd gedefinieerd als een dosis-aanpassing van 10% of meer.

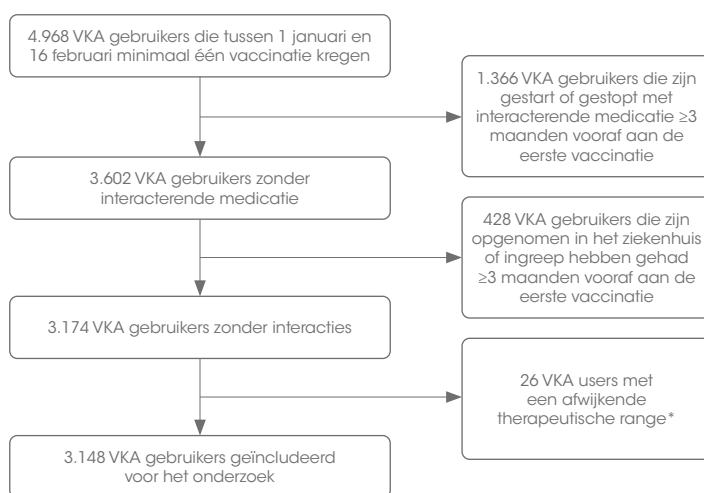
Statistische methoden

In dit onderzoek werden de VKA-gebruikers vergeleken met zichzelf (case-cross-over analyse). Continue variabelen werden gepresenteerd als gemiddelden met standaardafwijkingen (SD) en categorische variabelen werden gepresenteerd als aantallen (n) en percentages. Wij hebben absolute verschillen tussen de INR-waarden en VKA doseringen vergeleken met behulp van een gepaarde t-toets of een Wilcoxon signed rank toets. Voor het verschil tussen percentages is gebruik gemaakt van de McNemar toets. Om odds ratio's (OR) te berekenen, hebben wij een conditionele logistische regressie uitgevoerd. Er zijn verschillende subgroep analyses uitgevoerd waarbij we keken naar gebruikers met een INR binnen therapeutische range vooraf aan de vaccinatie, patiënten met een INR-waarde gemeten binnen 14 dagen na vaccinatie en VKA-gebruikers met een

kortere tijd in therapeutische range (TTR) 6 maanden vóór de vaccinatie. De TTR is berekend door middel van de Rosendaal methode⁸. Vervolgens hebben wij verschillende sensitiviteits-analyses uitgevoerd om onze resultaten te verifiëren. Bij deze analyses hebben wij de meest recente INR voor vaccinatie vervangen door verschillende waarden, namelijk de een-na-recentste INR en de INR-waarde 1-2 maanden vooraf vaccinatie. Als laatste hebben we de 20% meest stabiele patiënten geselecteerd en de analyses herhaald.

Resultaten

Tussen 1 januari en 14 februari 2021 werden in totaal zijn 4.968 VKA-gebruikers gevaccineerd met het BNT162b2 vaccin. Nadat de exclusiecriteria werden gehanteerd, bleven er 3.148 VKA-gebruikers over voor de analyses (**Figuur 1**). De baseline karakteristieken zijn samengevat in **Tabel 1**. Van de 3.148 patiënten hebben 1.134 VKA-gebruikers twee vaccins ontvangen.



Figuur 1. Flow diagram van geïncludeerde VKA-gebruikers.

*Een afwijkende therapeutische range is gedefinieerd als elke therapeutische range die afwijkt van 2,0-3,0 of 2,5-3,5.

Stabiliteit van antistolling na de eerste vaccinatie in alle VKA-gebruikers

We zagen een daling van 8,9% van INR-waarden binnen de therapeutische range (**Tabel 2**) door een significante stijging van zowel subtherapeutische (INR<2,0) als supratherapeutische (INR>3,0) INR-waarden na de eerste vaccinatie in de standaard intensiteitsgroep. Ook het risico op supratherapeutische INR-waarden (OR=1,34 (95% BI 1,08-1,67), p=0,008) en subtherapeutische INR-waarden (OR=1,40 (95% BI 1,08-1,83), p=0,012) was verhoogd in deze groep (**Tabel 3**). In de hoge intensiteitsgroep hadden VKA-gebruikers na de eerste vaccinatie vaker een INR-waarde boven de therapeutische range (**Tabel 2**). Zij hadden na de eerste vaccinatie een 3,5 keer zo groot risico op een supratherapeutische INR (OR 3,50 (95% BI 1,15-10,63), p=0,027).

Tabel 1. Klinische kenmerken VKA-gebruikers

	Fenprocoumon	Acenocoumarol
VKA-gebruikers (n, %)	1.040 (33,0)	2.108 (67,0)
Leeftijd (SD)	85,9 (9,1)	87,1 (8,4) ^b
Man (n, %)	465 (44,7)	915 (43,4)
Indicatie ^a		
Atriumfibrilleren (n, %)	828 (79,6)	1.700 (80,6)
Veneuze trombose (n, %)	98 (9,4)	177 (8,4)
Hartkleppen (n, %)	37 (3,6)	100 (4,7)
Vaatchirurgie (n, %)	19 (1,9)	35 (1,7)
Ischemische hartziekte (n, %)	5 (0,5)	13 (0,6)
Anders (n, %)	53 (5,1)	83 (3,9)
Therapeutische range		
[2,0-3,0], (n, %)	948 (91,2)	1.922 (91,2)
[2,5-3,5], (n, %)	92 (8,8)	186 (8,8)

SD: standaardafwijking

^a Primaire behandelindicatie b p-waarde <0,001.**Tabel 2. Stabiliteit van antistolling voor en na de eerste vaccinatie bij alle gevaccineerden (n=3.148)**

	Vóór vaccinatie	Na de eerste vaccinatie
Standaard intensiteit [2,0-3,0]		
Subtherapeutische INR	390 (13,6%)*	495 (17,2%)*
Therapeutische INR	2170 (75,6%)*	1914 (66,7%)*
Supratherapeutische INR	310 (10,8%)*	461 (16,1%)*
Hoge intensiteit [2,5-3,5]		
Subtherapeutische INR	70 (25,2%)	66 (23,7%)
Therapeutische INR	185 (66,5%)	166 (59,7%)
Supratherapeutische INR	23 (8,3%)*	46 (16,5%)*
INR-waarde (gemiddelde, SD)	2,50 (0,57)	2,55 (0,70)*
Tabletten fenprocoumon (gemiddelde, SD)	0,49 (0,22)	0,49 (0,22)*
Tabletten acenocoumarol (gemiddelde, SD)	1,78 (0,78)	1,77 (0,78)
INR ≥5	14 (0,4%)	20 (0,6%)
Significante dosisaanpassing ^a	31 (1,0%)	33 (1,0%)

SD: standaardafwijking; INR: international normalized ratio

* p-waarde <0,05, berekend met McNemar toets of gepaarde t-toets

^a Significante dosisaanpassing is gedefinieerd als een dosisaanpassing van 10% of meer

Echter, het percentage van INR's boven de 5 na de eerste vaccinatie was in beide groepen vergelijkbaar met het percentage vooraf aan het vaccineren.

In de subgroep van VKA-gebruikers die vóór het vaccineren een INR-waarde hadden binnen de therapeutische range, zagen we dat 30,8% een INR buiten hun therapeutische range hadden na

de eerste vaccinatie. In de subgroep van VKA-gebruikers met een lage TTR bleek de INR-waarde vaker buiten de therapeutische range na de eerste vaccinatie dan bij patiënten met een hoge TTR (653 (31,3%) vs. 408 (39,2%), p=0,001). In de subgroep van gebruikers waarbij de INR was gemeten binnen 2 weken na vaccinatie waren er geen verschillen in uitkomsten in vergelijking met de totale groep VKA-gebruikers.

Tabel 3. Risico op een INR buiten de therapeutische range na vaccinatie: case-cross-over analyse.

	Vóór vs. na vaccinatie in elke gevaccineerden (n=3.148)			Vóór vs. na eerste vaccinatie in subgroep (n=1.134) ^a			Na eerste vaccinatie vs. tweede vaccinatie in subgroep (n=1.134) ^a			Vóór vs. tweede vaccinatie in subgroep (n=1.134) ^a		
	OR	95% BI	p-waarde	OR	95% BI	p-waarde	OR	95% BI	p-waarde	OR	95% BI	p-waarde
Standaard intensiteit												
INR in range	Referentie			Referentie			Referentie			Referentie		
Onder range	1,35	1,18-1,56	<0,001	1,34	1,08-1,67	0,008	0,93	0,76-1,14	0,50	1,23	0,99-1,54	0,065
Boven range	1,51	1,30-1,76	<0,001	1,40	1,08-1,83	0,012	0,90	0,70-1,15	0,32	1,27	0,97-1,65	0,082
Hoge intensiteit												
INR in range	Referentie			Referentie			Referentie			Referentie		
Onder range	0,90	0,51-1,54	0,78	0,90	0,51-1,54	0,78	0,80	0,44-1,44	0,46	0,77	0,45-1,32	0,34
Boven range	2,29	1,22-4,28	0,010	3,25	1,06-9,97	0,039	1,02	0,52-2,22	0,85	3,25	1,06-9,97	0,027

INR: international normalised ratio; OR: odds ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval

^a subgroep is gedefinieerd als VKA-gebruikers die twee vaccinaties hebben ontvangen

Tabel 4. Stabiliteit van antistolling voor en na vaccinatie bij VKA-gebruikers die twee vaccinaties hebben ontvangen (n=1.134)

	Vóór vaccinatie	Na de eerste vaccinatie	Na de tweede vaccinatie
Standaard intensiteit [2,0-3,0]			
Subtherapeutische INR	161 (15,6%)* * ^	212 (20,6%)* *	195 (18,9%)^
Therapeutische INR	753 (73,0%)* * ^	667 (64,7%)* *	694 (67,3%)^
Supratherapeutische INR	117 (11,3%)*	152 (14,7%)*	142 (13,8%)
Hoge intensiteit [2,5-3,5]			
Subtherapeutische INR	35 (34,0%)	28 (27,2%)	27 (26,2%)
Therapeutische INR	60 (58,3%)	54 (52,4%)	58 (56,3%)
Supratherapeutische INR	8 (7,8%)*	21 (20,4%)*	18 (17,5%)
INR-waarde (gemiddelde, SD)	2,47 (0,58)	2,52 (0,71)	2,51 (0,69)
Tabletten fenprocoumon (gemiddelde, SD)	0,48 (0,24)^	0,48 (0,24)	0,48 (0,24)^
Tabletten acenocoumarol (gemiddelde, SD)	1,77 (0,84)	1,77 (0,84)	1,76 (0,84)
INR ≥5		6 (0,5%)	8 (0,7%)
Significante dosisaanpassing ^a	11 (1,0%)	13 (1,1%)	68 (6,0%)

SD: standaardafwijking; INR: international normalized ratio

* ^ p-waarde <0,05, ** p-waarde <0,001 berekend met McNemar toets of gepaarde t-toets

^a Significante dosisaanpassing is gedefinieerd als een dosisaanpassing van 10% of meer

Stabiliteit van antistolling in VKA-gebruikers die beide vaccins hebben gekregen

In de standaard intensiteit groep zagen we een significante stijging van INR-waarden buiten de therapeutische range na de tweede vaccinatie in vergelijking met de INR-waarden vóór de vaccinatie (753 (73,0%) vs. 694 (67,3%)), $p=0,004$). Het percentage van subtherapeutische INR-waarden was significant hoger na de tweede vaccinatie (161 (15,6%) vs. 195 (18,9%)), $p=0,041$), maar de OR's waren niet verschillend tussen de twee momenten (Tabel 3). Er was geen verschil tussen de percentages van INR-

waarden buiten de therapeutische range tussen de tweede vaccinatie en vooraf aan die vaccinatie. Echter het risico op een supratherapeutische INR na de tweede vaccinatie was wel 3,25 keer zo hoog (OR 3,25 (95% CI 1,06-9,97), $p=0,027$).

Er was geen verschil in de percentages van INR-waarden buiten de therapeutische range tussen de eerste en tweede vaccinatie. Wel zagen we een stijging van significante dosisaanpassingen na de tweede vaccinatie (13 (1,1%) vs. 68 (6,0%)). In de subgroepen werden vergelijkbare resultaten gezien.

Sensitiviteitsanalyses

De gevonden resultaten waren robuust na aanpassing van de baseline INR (de meest recente INR voor vaccinatie). De percentages van INR-waarden buiten de therapeutische range stegen na de eerste vaccinatie onafhankelijk van de gekozen baseline INR. Bij de meest stabiele patiënten en standaard intensiteit werd er een daling van 83,9% naar 73,0% gezien in het percentage van INR-waarden binnen therapeutische range na eerste vaccinatie ($p < 0,001$). Zowel het risico op subtherapeutische (OR 1,35 (95% BI 1,17-1,55), $p < 0,001$) als suprathérapeutische (OR 1,54 (95% BI 1,32-1,79), $p < 0,001$) INR-waarden was verhoogd na de eerste vaccinatie. We zagen bij de hoge intensiteit groep geen verschil in het percentage van INR-waarden binnen therapeutische range na vaccinatie. Echter, het risico op suprathérapeutische INR-waarden was wel hoger na vaccinatie (OR 2,29 (95% CI 1,22-4,28), $p = 0,01$).

Discussie

Het doel van onze studie was om het effect van het BNT162b2 vaccin op de stabiliteit van antistolling bij VKA-gebruikers te evalueren. Onze resultaten tonen aan dat COVID-19 vaccinatie met het BNT162b2 vaccin is geassocieerd met een negatief effect op de stabiliteit van antistolling bij VKA-gebruikers, aangezien 33,3% van de gebruikers een INR buiten de therapeutische range had na de eerste vaccinatie in vergelijking met 24,4% vóór vaccinatie. Dit negatieve effect werd ook geobserveerd in de meest stabiele VKA-gebruikers en gebruikers die een INR binnen de therapeutische range hadden voorafgaand aan het vaccineren. Desondanks zorgde het BNT162b2 vaccin niet voor een verhoging van het percentage van INR's boven de 5.

Er zijn verschillende verklaringen mogelijk voor het negatieve effect van het BNT162b2 vaccin op de stabiliteit van antistolling. Systemische reacties, zoals koorts en koude rillingen, werden gezien in meer dan 50% van de gevaccineerden^{5, 9, 10}. Echter, deze reacties werden het vaakst gemeld na het tweede BNT162b2 vaccin^{5, 11}. In ons onderzoek zagen we juist dat het effect van het BNT162b2 vaccin minder aanwezig was na de tweede vaccinatie. Deze bevinding, in combinatie met de stijging van significante dosisaanpassingen na tweede vaccinatie, kan erop duiden dat doseerders anders doseren tijdens het vaccineren. Als laatste kunnen VKA-gebruikers zelf beslissen om hun dosering te verlagen rondom de vaccinatie omdat ze bang zijn voor bloedingen na de intramusculaire injectie. Dit kan resulteren in een hoger percentage van subtherapeutische INR-waarden na vaccinatie, maar verklaart niet de waargenomen stijging van suprathérapeutische INR-waarden.

Er blijft discussie bestaan over het effect van vaccinaties op de stabiliteit van antistolling. Er zijn verschillende onderzoeken gedaan die hebben gekeken naar het effect van het influenza vaccin op stabiliteit van antistolling¹². Echter deze onderzoeken

hadden een kleine steekproefgrootte en tegenstrijdige resultaten. Een groot retrospectief onderzoek heeft naar verschillende vaccinaties gekeken en zag geen verschillen na vaccinatie¹³. Helaas maakten hun gebruikte data het hen onmogelijk om de indicatie en de therapeutische ranges te weten te komen. De huidige studie zorgt daarom voor nieuwe inzichten in deze discussie door het observeren van een onmiddellijk effect van de BNT162b2 vaccin op de stabiliteit van antistolling bij VKA-gebruikers.

Ons onderzoek heeft een aantal beperkingen. De belangrijkste beperking is dat we alleen gebruikers hebben geïncludeerd die een BNT162b2 vaccin hebben gekregen. Desalniettemin is het BNT162b2 vaccin het meest gebruikte vaccin in Europa en onder VKA-gebruikers¹⁴. Een tweede beperking is het gebruik van een INR boven de 5 als surrogaat variabele voor bloedingscomplicaties.

Ondanks dat een INR boven de 5 geassocieerd is met een hoger risico op bloedingscomplicaties¹⁵, kunnen we geen harde conclusies trekken over het aantal bloedingscomplicaties na COVID-19 vaccinatie. Een laatste beperking is dat het geobserveerde effect van het BNT162b2 vaccin ook kan ontstaan door dosisveranderingen door doseerders of gebruikers om complicaties te vermijden. Vaccineren wordt veilig geacht als een INR vooraf aan vaccinatie onder de 3,5 is, dus alleen voor het vaccineren zouden dosisveranderingen niet nodig moeten zijn geweest.

Conclusie

BNT162b2 is geassocieerd met een negatief effect op de stabiliteit van antistolling bij gebruikers van VKA. Daarom adviseren wij om de INR vroegtijdig na COVID-19 vaccinatie te monitoren, ook bij stabiele patiënten.

Kernboodschap

- BNT162b2 is geassocieerd met een onmiddellijk negatief effect op de stabiliteit van antistolling bij vitamine K-antagonist (VKA) gebruikers.
- Een derde van de VKA-gebruikers had een INR buiten de therapeutische range na de eerste COVID-19 vaccinatie in vergelijking met 24,4% voor vaccinatie.
- Wij adviseren daarom om de INR vroegtijdig na COVID-19 vaccinatie te monitoren. ●



Literatuurlijst

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
2. Tang N, Li D, Wang X et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
3. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
4. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2352-71.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-e88S.
7. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Standaard afhandeling VKA-interacties. (<https://www.fnt.nl/kwaliteit/VKA-interacties>). (Accessed 01/04/2021 2021).
8. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
10. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
11. Menni C, Klaser K, May A, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021;21:939-49
12. Kuo AM, Brown JN, Clinard V. Effect of influenza vaccination on international normalized ratio during chronic warfarin therapy. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:505-9.
13. Jackson ML, Nelson JC, Chen RT et al. Vaccines and changes in coagulation parameters in adults on chronic warfarin therapy: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:790-6.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 Vaccine tracker. 2021. (<https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab>). (Accessed 01-09-2021 2021).
15. van Rein N, Lijfering WM, Bos MH et al. Objectives and Design of BLEEDS: A Cohort Study to Identify New Risk Factors and Predictors for Major Bleeding during Treatment with Vitamin K Antagonists. *PLoS One* 2016;11:e0164485.

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie: klinische uitkomsten

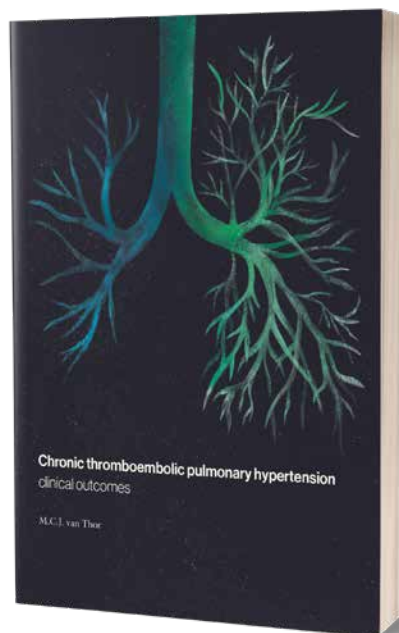
Dr. M.C.J. van Thor, afdelingen Cardiologie en Longziekten, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
Promotoren: Prof.dr. M.C. Post en prof.dr. J.C. Grutters
Co-promotor: Dr. J.J. Mager

Achtergrondinformatie

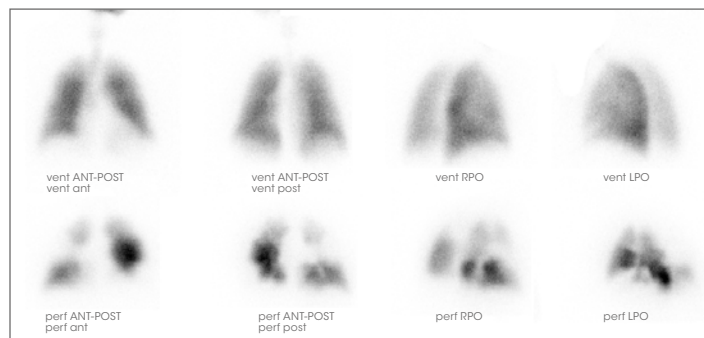
Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) is een pulmonale vasculaire aandoening, die ontstaat als acute longembolieën onvoldoende verdwijnen ondanks behandeling met antistolling. Er ontstaat een macrovasculaire obstructie in de proximale pulmonale arteriën en daarnaast verandert de bloedflow in de kleinere, distale pulmonaalvaten, waardoor er veranderingen in de vaatwand optreden. Het gevolg is een verhoogde vaatweerstand en stijging van de druk in de longvaten. Uiteindelijk kunnen deze veranderingen leiden tot hartfalen, met de daarbij behorende morbiditeit en mortaliteit.

De incidentie van acute longembolieën in Europa is ongeveer 66 tot 104 gevallen per 100.000 mensen per jaar, terwijl dit voor CTEPH 3 tot 5 gevallen per 100.000 is¹. Het is momenteel nog niet volledig duidelijk waarom sommige patiënten met acute longembolieën uiteindelijk CTEPH ontwikkelen. Wel zijn er diverse risicofactoren bekend, die van invloed zijn op ontstekingsprocessen (bijv. osteomyelitis, inflammatoire darmziekten), het stollingssysteem of de fibrinolyse (bijv. splenectomie, maligniteit, antifosfolipidensyndroom), die kunnen bijdragen aan het ontstaan van CTEPH²⁻⁴.

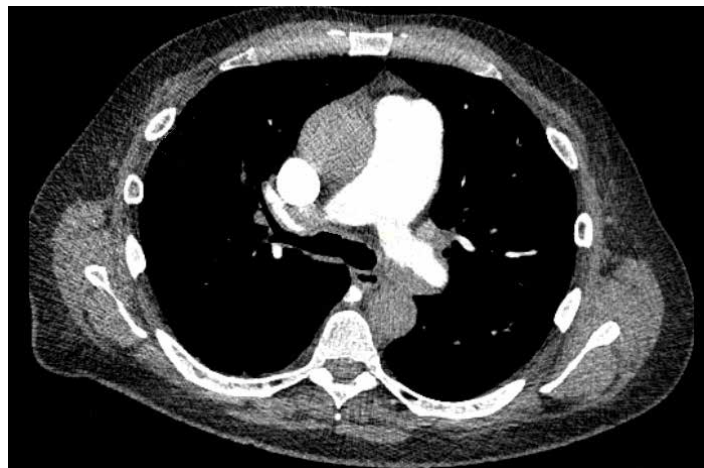
Bij een verdenking op CTEPH wordt er eerst een echocardiogram gemaakt. Indien er echocardiografisch afwijkingen zijn die passen bij pulmonale hypertensie (PH), dan volgt er een ventilatie/perfusie-scan (figuur 1). Als er op deze scan aanwijzingen zijn voor chronische longembolieën na minimaal drie maanden gebruik van antistolling, en er bij rechter hartkatheterisatie ook een pre-capillaire PH (gemiddelde pulmonaal druk ≥ 25 mmHg en wedge druk ≤ 15 mmHg) aanwezig is, is de diagnose CTEPH te stellen. Vaak is er ook nog aanvullend onderzoek nodig om de precieze locatie van de trombo-embolieën in de pulmonaalvaten in kaart te brengen, bijvoorbeeld met een CT-scan (figuur 2) of tijdens een hartkatheterisatie, waarbij met contrast een angiogram kan worden verricht van de longvaten.



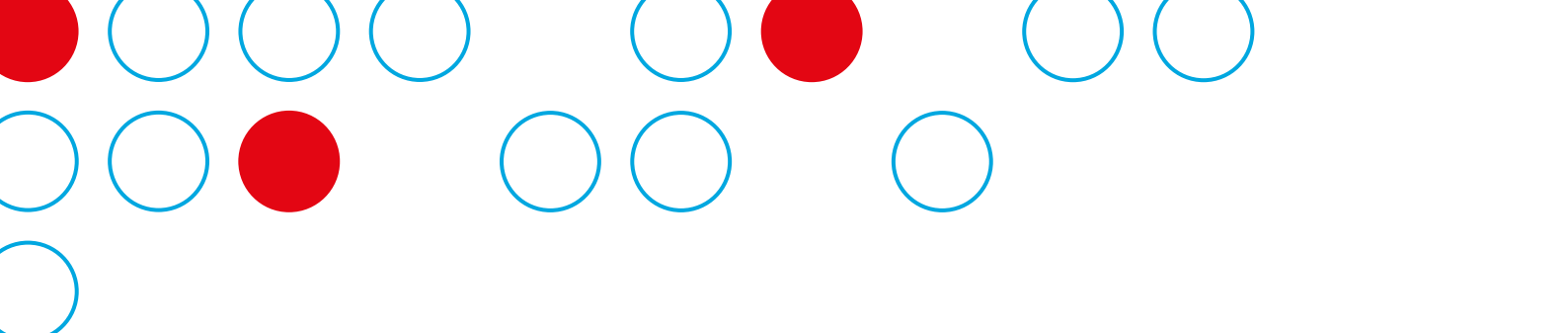
De diagnose van CTEPH is vaak moeilijk te stellen omdat patiënten weinig specifieke symptomen hebben en regelmatig ook een voorgeschiedenis van een acute longembolie ontbreekt (in 25 tot 30% van de gevallen)¹. Het gevolg is dat er een vertraging ontstaat in diagnostiek en behandeling, wat een negatieve invloed heeft op de prognose.



Figuur 1. Ventilatie/perfusie scan welke mismatchte perfusiedefecten toont. Bovenste rij: normale ventilatie opnames. Onderste rij: segmentele en subsegmentele perfusiedefecten.



Figuur 2. CTA welke een wandstandig trombus toont in de linker en rechter pulmonaalarterie en segmentele arteriën.



Patiënten met CTEPH worden besproken in een multidisciplinair team, bestaande uit cardiologen, longartsen, cardio-thoracaal chirurgen en radiologen, om per patiënt de beste behandelingsmethode te selecteren. Voor alle patiënten met CTEPH is er een indicatie voor levenslange antistolling.

Er zijn diverse behandelingen mogelijk: Een operatie, een zogenaamde pulmonalis endarteriëctomie (PEA), is de behandeling van eerste keus omdat dit de beste verbetering van uitkomsten en prognose geeft. Patiënten die niet geopereerd kunnen worden of PH blijven houden na een PEA (residuale PH), hebben de mogelijkheid om een ballon pulmonalis angioplastiek (BPA) te ondergaan en/of PH-specifieke medicatie te gebruiken.

Medicamenteuze behandeling

Het gebruik van PH-specifieke medicatie heeft als doel om de kleinere longvaten van CTEPH patiënten te verwijderen waardoor de vaatweerstand afneemt. Dit resulteert in een verbetering van klinische uitkomsten zoals inspanningscapaciteit en hemodynamiek op korte termijn. Momenteel is alleen het medicijn riociguat geregistreerd voor de behandeling van CTEPH. Riociguat stimuleert het enzym guanylaatcyclase, de receptor voor stikstofmonoxide. Dit resulteert in pulmonale vasodilatatie.

In Nederland is het echter ook toegestaan om PH-specifieke medicatie voor pulmonale arteriële hypertensie (PAH) te gebruiken als behandeling voor CTEPH patiënten. PAH is een andere vorm van PH waarbij er sprake is van arteriopathie, wat inhoudt dat de kleinere longvaten vernauwd waardoor er een hogere (vaat)weerstand ontstaat. Hoewel het om verschillende vormen van PH gaat, kan zowel bij CTEPH als PAH arteriopathie optreden, waardoor PAH medicatie ook effectief kan zijn als behandeling van CTEPH patiënten, wanneer in dergelijke gevallen de PH gerelateerd lijkt te zijn aan arteriopathie. Resultaten van de langetermijneffecten van PH-specifieke medicatie bij CTEPH patiënten in de dagelijkse praktijk zijn echter beperkt.

In een retrospectief cohort onderzoek keken wij naar de klinische uitkomsten van CTEPH patiënten die het PH-specifieke medicijn riociguat gebruikten⁵. De CTEPH patiënten waren technisch inoperabel waarbij de chronische longembolieën niet chirurgisch verwijderd konden worden of hadden residuale PH na een PEA. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was bijna 65 jaar. Het merendeel ondervond ernstige klachten van de CTEPH en had inspanningsbeperkingen (WHO FC III/IV 54% en de gemiddelde afstand van de 6-minuten wandeltest was 337 m).

Na een follow-up van drie jaar was 94% van de patiënten in leven en het ontstaan van *klinische verslechtering*, gedefinieerd als een gecombineerd eindpunt bestaande uit overlijden, niet-electieve hospitalisatie of ziekteprogressie, gebeurde bij bijna een kwart van de patiënten. Een kortere afstand op de 6-minuten wandeltest was een voorspeller voor het optreden van klinische verslechtering.

Bij het gebruik van riociguat traden bij 67% van de patiënten een bijwerking op, waarvan de meeste bijwerkingen mild van aard waren (dyspepsie, hoofdpijn, diarree, duizeligheid). Slechts twee patiënten moesten met het gebruik van riociguat stoppen door bijwerkingen. De overleving van deze groep is beter dan onbehandelde CTEPH patiënten (gemiddelde 5-jaars overleving 30%)⁶ en vergelijkbaar met andere gerandomiseerde studies met een kortere follow-up.

In een ander cohort onderzoek onderzochten wij de klinische uitkomsten van alle inoperabele of residuale CTEPH patiënten die macitentan gebruikten⁷. Macitentan, een endothelinereceptorantagonist, blokkeert receptoren in gladde spiercellen in longarteriën. Dit voorkomt vasoconstrictie en proliferatie van de gladde spiercellen in de longvaten.

Wij includeerden 73 CTEPH patiënten, waarvan 18 patiënten klinisch inoperabel en 55 patiënten technisch inoperabel waren. De klinische inoperabele patiënten waren ouder (gemiddeld 72 jaar) en hadden meer comorbiditeiten waardoor ze niet in aanmerking kwamen voor een operatie. De technisch inoperabele patiënten waren gemiddeld 62 jaar oud. In beide groepen gebruikte het merendeel een combinatietherapie met macitentan en een ander PH-specifiek medicijn. Twee jaar na start van macitentan was 100% van de klinisch inoperabele patiënten nog in leven, terwijl dit 86% bij de technisch inoperabele patiënten was. Een *klinische verslechtering* werd bij respectievelijk 12% en 32% van de patiënten gerapporteerd. Niet-ernstige bijwerkingen werden bij 30% van alle patiënten gevonden. De uitkomsten van dit cohort laten zien dat ook PAH-specifieke medicatie van waarde kan zijn in CTEPH patiënten.

In Nederland wordt PAH-specifieke medicatie voor CTEPH-patiënten *off-label* voorgeschreven. Het is voor deze patiënten dus mogelijk om behandeld te worden met een combinatie van medicijnen zoals riociguat, macitentan of andere PAH-specifieke medicijnen, met als doel om klinische uitkomsten te verbeteren.

Wij hebben daarom een cohortonderzoek verricht naar alle CTEPH patiënten die PH-specifieke medicatie gebruikten⁸. Aan de hand van medicatiegebruik werden patiënten verdeeld naar een groep met mono- of combinatietherapie. In totaal werden 183 patiënten geïncludeerd, met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar, welke ernstig symptomatisch waren en waarvan het merendeel niet geopereerd kon worden. Van de 183 patiënten kregen 83 patiënten monotherapie en 100 patiënten een combinatietherapie van twee PH-specifieke medicijnen. Bij patiënten met PAH is het gebruikelijk om afhankelijk van de ernst van de ziekte te starten met mono- of combinatietherapie. Dit concept wordt ook toegepast bij patiënten met CTEPH, hoewel er over deze strategie in CTEPH patiënten maar beperkte literatuur beschikbaar is. De patiënten in ons cohort die werden behandeld met combinatietherapie waren aanzienlijk zieker op baseline

met een hogere pulmonaaldruk en -weerstand. Bij lange termijn follow-up (gemiddeld 3.3±1.8 jaar) was de overleving van beide groepen even goed (79% en 70% respectievelijk). Na vijf jaar waren 31 patiënten (17%) overleden. Combinatietherapie lijkt dus van waarde in ernstig zieke CTEPH patiënten.

Ballon pulmonalis angioplastiek (BPA)

Een BPA is een relatief nieuwe, endovasculaire behandeling die toegepast kan worden bij vernauwingen in de middelgrote pulmonaalvaten. Deze letsels zijn meestal niet (volledig) te bereiken met een PEA. Het doel is de vernauwde of afgesloten pulmonaalvaten weer doorgankelijk te maken, waardoor de pulmonale hemodynamiek, klachten en inspanningsmogelijkheden verbeteren door het ontlasten van de rechterhartkamer. Niet-ernstige complicaties zoals milde hemoptoë, tijdelijke geleidingsstoornissen en vasculaire complicaties kunnen optreden tijdens deze procedures.

Samen met het Amsterdam Universitair Medisch Centrum hebben wij de resultaten van de eerste 38 CTEPH patiënten, die in Nederland met BPA behandeld zijn, geanalyseerd⁹. Deze 38 CTEPH patiënten hebben in totaal 172 BPA's ondergaan. Er zijn per patiënt meerdere procedures nodig om alle afwijkingen te behandelen en de kans op complicaties te verlagen. Een vergelijking tussen de baseline waarden en de uitkomsten na behandeling, toonden een significante verbetering van symptomen, de 6-minuten wandeltest en pulmonale hemodynamiek. Er trad bij 12% van de procedures een complicatie op. Er zijn geen patiënten overleden rondom de behandeling en er was geen noodzaak tot mechanische beademing.

Kwaliteit van leven

Patiënten met CTEPH ervaren veel klachten en hebben een verminderde inspanningstolerantie. Van PH patiënten is bekend dat de kwaliteit van leven laag is en dat zij vaak angst of depressies ervaren. CTEPH patiënten die een PEA hebben ondergaan bemerken een verbetering in kwaliteit van leven. De invloed van PH-specifieke medicatie en BPA op kwaliteit van leven is slechts beperkt onderzocht.

Om hier verder onderzoek naar te verrichten, hebben we in samenwerking met het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam een prospectief onderzoek opgezet naar kwaliteit van leven in CTEPH en PAH patiënten, het CAMPHOR/EmPHasis-10 onderzoek¹⁰. In dit onderzoek hebben we de kwaliteit van leven gemeten middels twee verschillende vragenlijsten op baseline en één jaar later. Alle patiënten hebben in de tussentijd een PH behandeling ondergaan. Na 1 jaar was er een significante verbetering van hun kwaliteit van leven op basis van beide vragenlijsten ten opzichte van vóór de behandeling.

Daarnaast correleerden beide vragenlijsten goed met elkaar en zijn ze beide bruikbaar in de dagelijkse praktijk om de kwaliteit

van leven in PH patiënten te evalueren. ●

Literatuurlijst

1. Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev* 2017;160121.
2. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, McGregor CGA. Surgical Pathology of Pulmonary Thromboendarterectomy: A Study of 54 Cases from 1990 to 2001. *Hum Pathol* 2003;34:1290-8.
3. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325-31.
4. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90:372-6.
5. van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:163-168.
6. Riedel M, Stanek V, Widimsky J et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158.
7. van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ et al. Long-term real world clinical outcomes of macitentan therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med* 2020;167:105966.
8. van Thor MCJ, Snijder RJ, Kelder JC et al. Does combination therapy work in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;29:100544.
9. van Thor MCJ, Lely RJ, Braams NJ et al. Safety and efficacy of balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the Netherlands. *Neth Heart J* 2020;28(2):81-88.
10. Hendriks PM, van Thor MCJ, Wapenaar M et al. The longitudinal use of EmPHasis-10 and CAMPHOR questionnaire health-related quality of life scores in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med* 2021;186:106525.

Magnetic Resonance Non-Contrast Thrombus Imaging in de diagnostiek van veneuze trombose

Dr. L.F. van Dam, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Promotor: prof. dr. M.V. Huisman
Co-promotors: dr. F.A. Klok & dr. L.J.M. Kroft

Het gehele proefschrift is te vinden op de Scholarlypublications website van Universiteit Leiden: <https://hdl.handle.net/1887/3254464>



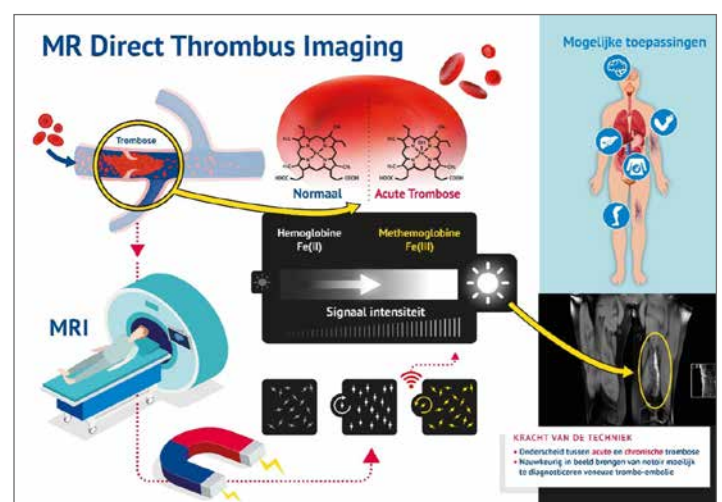
Veneuze trombo-embolieën (VTE) omvat longembolieën en diepe veneuze trombose (DVT), waarvan DVT het meest voorkomt in de venen van de benen. Doordat de symptomen van VTE specifiek zijn wordt de diagnose gesteld op basis van diagnostische testen, bestaande uit klinische beslisregels, D-dimeer testen en beeldvorming. Echter, ondanks nieuwe ontwikkelingen op het gebied van VTE diagnostiek, zoals de introductie van nieuwe klinische beslisregels en 'highly-sensitive' D-dimeertesten, is de diagnostiek van VTE in bepaalde omstandigheden nog steeds zeer uitdagend en complex. Dit komt met name doordat met de huidige beeldvormende technieken het stolsel indirect in beeld wordt gebracht, zoals door het niet kunnen comprimeren van een vene bij compressie-echografie of door aanwezigheid van een contrast-vullingsdefect bij computer tomografie (CT) of magnetic resonance imaging (MRI). Met een nieuwe MRI-techniek, genaamd 'Magnetic Resonance Non-Contrast Thrombus Imaging' (MR-NCTI), is het mogelijk om een trombus direct in beeld te brengen door de aanwezigheid van methemoglobine, dat ontstaat door oxidatie van hemoglobine tijdens de stolselvorming.¹ Hierdoor is het mogelijk om acute trombose van chronische trombose te onderscheiden en ook moeilijk vast te stellen VTE in beeld te brengen.

Een centraal thema van dit proefschrift is de toepassing van deze MRI-techniek in lastig te diagnosticeren VTE, waaronder ipsilateraal recidief DVT in het been, armvene trombose, vena portae trombose en cerebrale vene trombose.

Verdenking ipsilateraal recidief DVT in het been

Het accuraat vaststellen van een recidief VTE is van groot belang, omdat patiënten met een recidief vaak levenslang met anti-stolling worden behandeld. Hoewel bij verdenking op een eerste DVT een trombose veilig kan worden uitgesloten bij een lage tot intermediaire voorafkans met de Wells criteria in combinatie met een niet-afwijkende D-dimeerconcentratie, is dit niet eenduidig veilig gebleken voor het uitsluiten van een recidief DVT. Daarnaast is het aantonen of uitsluiten van een recidief DVT in het been

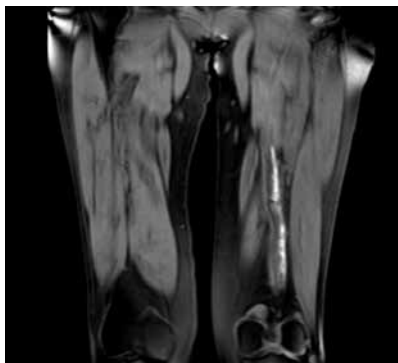
middels compressie-echografie bemoeilijkt doordat bijna 50% van de patiënten met een eerdere DVT een jaar later nog steeds reststolsels heeft onder adequate antistollingsbehandeling.³ Uit eerdere studies is gebleken dat met compressie-echografie het lastig of soms zelf onmogelijk is om onderscheid te maken tussen een acuut recidief DVT en reststolsels, waardoor bij 30% van de patiënten met verdenking op een recidief ipsilateraal DVT geen definitieve diagnose kan worden vastgesteld door middel van echografie.⁴ Eerdere studies toonden aan dat 'Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging' (MRDTI), een MR-NCTI sequentie, accuraat is voor het vaststellen van een eerste DVT⁵ en voor het onderscheiden van acute van chronische DVT in het been met een sensitiviteit van 95% (95% betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 83-99%) en specificiteit van 100% (95%-BI: 92-100%).⁶ Voordat



Figuur 1. Infographic van Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging techniek.

Dit figuur is officieel gepubliceerd in *Blood*, van Dam LF, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood* 2020;135:1377-85. © the American Society of Hematology.²

MRDTI in de klinische praktijk kan worden geïmplementeerd, moet een uitkomststudie worden verricht. In de Theia studie onderzochten we de veiligheid van de MRDTI-scan voor het uitsluiten van een acuut ipsilateraal recidief in het been. Het betrof een internationale prospectieve studie onder 305 patiënten bij wie een ipsilateraal recidief DVT in het been werd vermoed. Onder patiënten met een negatieve MRDTI-uitslag die geen enkele vorm van antistolling kregen was de incidentie van een recidief VTE gedurende drie maanden follow-up 1,7% (2/119 patiënten; 95%-BI: 0,2-5,9) en daarmee lager dan de vooraf gestelde veiligheidsgrens van een recidief VTE incidentie van 6,5%. Daarnaast bleek dat MRDTI een reproduceerbare diagnostische test is met een zeer goede overeenkomst tussen de MRI-uitslag van de lokale radioloog en de post-hoc-evaluatie door experts (kappa: 0,91).²



Figuur 2. MRDTI scan van een patiënt met een acute ipsilaterale recidief DVT in het linker been met een verhoogd signaal in de vena femoralis superficialis links. De contralaterale vena femoralis superficialis rechts toont een laag signaal.

Ook onderzochten we in een vooraf gedefinieerde subanalyse van de Theia studie de kosteneffectiviteit van de toepassing van de MRDTI-scan bij patiënten met een verdenking op een ipsilateraal recidief DVT in de klinische praktijk. Hierin werden tien diagnostische strategieën vergeleken bestaande uit diagnostische beeldvorming, inclusief compressie-echografie en/of MRDTI-scan met of zonder voorafgaande bepaling van de klinische voorafkansen met behulp van de Wells score in combinatie met een D-dimeerbepaling. Hieruit bleek dat de totale zorgkosten in één jaar, bestaande uit kosten voor diagnostiek, (antistollings) behandeling en bloedingscomplicaties, in strategieën met MRDTI-onderzoek gelijk of lager zijn dan strategieën zonder MRDTI-onderzoek, ondanks de hogere kosten voor een MRI-scan ten opzichte van echografie-onderzoek.⁷ Dit is te verklaren door minder fout-positieve diagnoses in strategieën met MRDTI-onderzoek. Hieruit concludeerden wij dat de MRDTI-scan veilig kan worden toegepast bij patiënten met een verdenking op een ipsilateraal recidief DVT in het been. Daarnaast leidt de toepassing van de MRDTI-scan in de klinische praktijk in deze patiëntenpopulatie niet tot hogere zorgkosten.

Verdenking armvene trombose

Echografie is momenteel het beeldvormend onderzoek van eerste keuze bij vermoeden op een armvene trombose. De diag-

nostiek wordt echter bemoeilijkt door de anatomische ligging van de armvenen en door overliggende anatomische structuren, zoals de clavicula, waardoor compressie-echografie onderzoek lastig is. CT-venografie is de alternatieve beeldvormende techniek, maar kent meerdere nadelen waaronder de blootstelling aan röntgenstraling en het risico op een allergische reactie op contrastvloeistof.⁸ MR-NCTI is mogelijk een alternatief non-invasief onderzoek in de diagnostiek van armvene trombose. In een recente pilotstudie bleken twee MR-NCTI sequenties, MRDTI en driedimensionale (3D) 'Turbo Spin-echo Spectral Attenuated Inversion Recovery' (TSE-SPAIR), adequaat voor het vaststellen van acute trombose in drie patiënten met armvene trombose.⁹ In de Selene studie onderzochten we de sensitiviteit en specificiteit van MR-NCTI, inclusief de MRDTI en 3D TSE-SPAIR sequentie, voor de diagnose van armvene trombose.¹⁰ In deze internationale prospectieve studie werden 60 patiënten geïncludeerd, waarvan 30 patiënten bij wie een acute armvene trombose werd aangetoond en 30 patiënten bij wie een acute armvene trombose werd uitgesloten door middel van een diagnostisch algoritme bestaande uit een klinische beslisregel volgens Constans, (tabel 1)

Tabel 1 Clinical decision rule for upper extremity deep vein thrombosis by Constans et al.

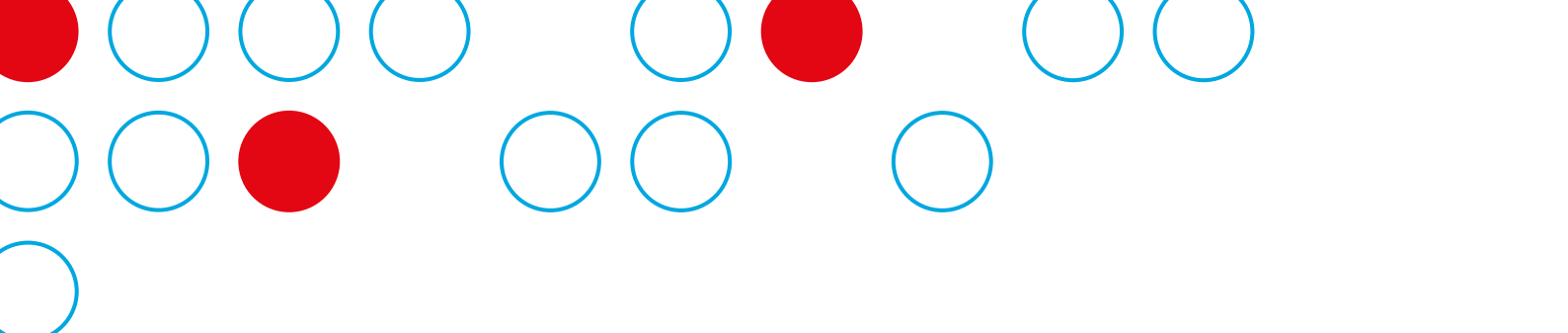
Item	Value
Venous material*	1 point
Localized pain along deep veins of the upper arm	1 point
Unilateral pitting edema of the upper arm	1 point
Other diagnosis at least as plausible	-1 point
	<i>Cut-off points</i>
Unlikely clinical probability	< 2
Likely clinical probability	≥ 2

* Venous material including catheter or access device in a subclavian or jugular vein or pacemaker

D-dimeerbepaling en beeldvorming met (herhaalde) echografie en/of contrast-(CT)venografie. Uit deze studie bleek dat MR-NCTI een sensitiviteit van 93% (95%-BI: 78-99%) en specificiteit van 100% (95%-BI: 88-100%) heeft, met daarbij een goede overeenstemming door onafhankelijke beoordelaars (kappa: 0,83).¹⁰ Daarmee lijkt deze techniek van toegevoegde waarde bij patiënten met een verdenking op armvene trombose bij wie echografie geen uitsluitel geeft. In de toekomst zou een diagnostische uitkomststudie moeten worden verricht om de veiligheid van deze techniek binnen deze toepassing definitief vast te stellen.

Onderscheid acute van chronische vena portae trombose

In huidige richtlijnen wordt een verschillend antistollingsbeleid geadviseerd voor patiënten met acute of chronische vena portae trombose (VPT).¹¹ Hoewel differentiatie tussen acute en chronische



trombose in de vena portae dus van groot belang is, is dit niet altijd mogelijk met de huidige beeldvormende technieken, bestaande uit doppler echografie, CT-venografie en MRI. Onze hypothese was dat met MR-NCTI onderscheid zou kunnen worden gemaakt tussen acute en chronische VPT. In de Rhea studie (NTR7061) wordt de diagnostische accuraatheid van MR-NCTI onderzocht voor de differentiatie tussen acute en chronische VPT. Het betreft een internationale prospectieve studie onder 70 patiënten gediagnosticeerd met een VPT, waarvan 35 patiënten met een acute VPT en 35 patiënten met een asymptomatische chronische VPT. In de eerste fase van de Rhea studie onderzochten we welke MR-NCTI sequenties het meest optimaal zijn voor de diagnostiek van VPT. Hierin werd een literatuurstudie verricht en werden de hieruit verkregen MR-NCTI sequenties en technieken toegepast in een gezonde vrijwilliger en drie patiënten met CT bewezen VPT, waaronder twee patiënten met een chronische buikvene trombose en één patiënt met een acute buikvene trombose. Hieruit bleek dat met 3D T1 Turbo Field Echo en 3D T1 Dixon Fast Field Echo een VPT kan worden vastgesteld en dat onderscheid kan worden gemaakt tussen acute en chronische VPT.¹² Deze twee MR-NCTI sequenties zullen daarom in de tweede fase van de Rhea studie worden onderzocht, waarvan de inclusie van patiënten momenteel nog loopt.

Verdenking cerebrale vene trombose

In de diagnostiek van cerebrale vene trombose (CVT) kan het uitsluiten of aantonen van een acute trombose in de diepe cerebrale venen en veneuze sinussen lastig zijn. Dit komt met name door de complexe anatomische variatie van de venen en veneuze sinussen. Ook kan de diagnose worden bemoeilijkt in patiënten met een verdenking op een recidief CVT of bij wie de veneuze sinussen zijn aangetast door hersentumoren of na intracraniele chirurgie.

In een systematisch uitgevoerd literatuuronderzoek onderzochten we de diagnostische accuraatheid van verschillende beeldvormende technieken in de diagnose van CVT, inclusief CT, CT-venografie en MRI. Hieruit is gebleken dat zowel CT-venografie als MRI adequaat zijn voor de diagnostiek van CVT, maar dat beide technieken nauwkeuriger zijn na toediening van intraveneus contrast.¹³ Echter deze resultaten waren gebaseerd op studies, waarin grote diagnostische studies van hoge kwalitatieve waarde ontbreken. Uit eerdere studies is ook gebleken dat MR-NCTI accuraat is voor het vaststellen van een CVT.¹⁴ Mogelijk dat MR-NCTI van toegevoegde waarde kan zijn voor de diagnostiek van CVT boven op de beschikbare beeldvormende technieken. De Gaia studie (NTR7195) betreft een prospectieve, multicenter studie naar de diagnostische accuraatheid van MR-NCTI bij de verdenking op CVT. Hierin zullen 87 patiënten met verdenking op een eerste of recidief CVT worden geïncludeerd. Momenteel loopt de inclusie van patiënten in deze studie. In het proefschrift beschrijven we een casus waarin de MR-NCTI techniek werd

toegepast bij een lastig te diagnosticeren CVT. Het betrof een 52-jarige vrouw bij wie een acute CVT werd vermoed nadat ze zich presenteerde op de Spoedeisende hulp met milde hoofdpijnklachten en wazig zicht. In de voorgeschiedenis had zij een craniotomie gehad voor het verwijderen van een rechtszijdig pariëto-occipitaal meningeoom. Eerdere beeldvorming, waaronder CT en MR-venografie toonden contrastuitsparingen in de superior sagittale sinus en beide transversale sinussen welke verdacht waren voor trombose. Echter hieruit kon niet worden opgemaakt of dit een acute of chronisch CVT betrof. Gezien dit consequenties had voor de keuze om wel of niet met antistolling te behandelen werd aanvullend een MR-NCTI scan verricht, die een acute CVT uitsloot. De eerder geobjectiveerde contrastuitsparing werd uiteindelijk geïdentificeerd bij een chronische CVT of restafwijking van meningeoomweefsel. Vervolg MRI-scan toonde geen nieuwe afwijkingen en er vonden geen complicaties plaats gedurende twaalf maanden follow-up.¹⁵ Deze casus toont aan dat MR-NCTI mogelijk een waardevolle aanvullende beeldvormende techniek kan zijn bij patiënten met verdenking op een CVT. ●

Literatuurlijst

1. Moody AR. Magnetic resonance direct thrombus imaging. *J Thromb Haemost* 2003;1:1403-1409.
2. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood* 2020;135:1377-1385.
3. Piovella F, Crippa L, Barone M et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002;87:515-522.
4. Tan M, Velthuis SI, Westerbeek RE et al. High percentage of non-diagnostic compression ultrasonography results and the diagnosis of ipsilateral recurrent proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;8:848-850.
5. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS et al. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98.
6. Tan M, Mol GC, Rooden van CJ et al. Ability of magnetic resonance direct thrombus imaging (MRDTI) to differentiate acute recurrent ipsilateral deep vein thrombosis from residual thrombosis. *Blood* 2014(124):623-627.
7. van Dam LF, van den Hout WB, Gautam G et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging for diagnosing recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood Adv* 2021;5:1369-1378.
8. Baarslag HJ, van Beek EJ, Koopman MM et al. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 2002;136:865-872.

- 
9. Dronkers CEA, Klok FA, van Haren GR et al. Diagnosing upper extremity deep vein thrombosis with non-contrast-enhanced Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging: A pilot study. *Thromb Res* 2018;163:47-50.
 10. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G et al. Detection of upper extremity deep vein thrombosis by magnetic resonance non-contrast thrombus imaging. *J Thromb Haemost* 2021;19:1973-1980.
 11. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G et al. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol* 2020;115:18-40.
 12. van Dam LF, Klok FA, Tushuizen ME et al. Magnetic Resonance Thrombus Imaging to Differentiate Acute from Chronic Portal Vein Thrombosis. *TH Open* 2020;4:e224-e230.
 13. van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroff LJM et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis - A critical review. *Thromb Re.* 2020;189:132-139.
 14. Yang Q, Duan J, Fan Z et al. Early Detection and Quantification of Cerebral Venous Thrombosis by Magnetic Resonance Black-Blood Thrombus Imaging. *Stroke* 2016;47:404-409.
 15. van Dam LF, van der Meij A, Kroff LJM et al. Magnetic resonance thrombus imaging for the differentiation of chronic versus (sub)acute cerebral vein thrombosis: A case report. *Thrombosis Update* 2021;2:100039.

Directe orale antistollings bloedspiegels in dagelijkse praktijk

Roisin Bavalia¹

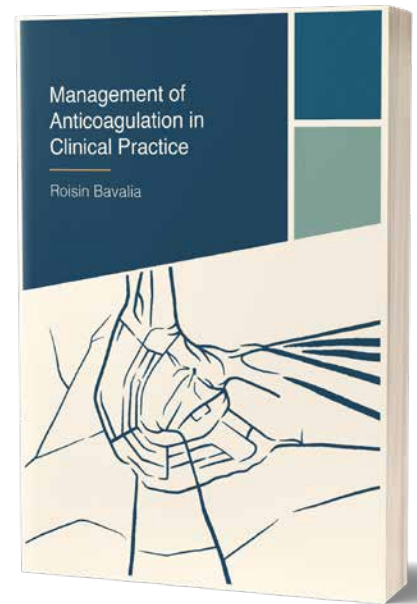
¹ Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam, the Netherlands

Promovenda: Roisin Bavalia
Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam UMC – locatie AMC,
Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.
Promotor: Prof. Dr. Saskia Middeldorp
Copromotores: Dr. Barbara A. Hutten, Dr. Michiel Coppens

E-mail: r.bavalia@amsterdamumc.nl

Link naar proefschrift: Management of Anticoagulation in Clinical Practice – Roisin Bavalia (Vascular Medicine) – ThesisApps

Link naar originele publicatie: Direct oral anticoagulant blood level monitoring in daily practice – ScienceDirect



Korte samenvatting

In dit artikel rapporteren we indicaties en wijzigingen van antistollingsbeleid van 604 aangevraagde DOAC-spiegels in twee academische centra in Nederland. De meerderheid van de metingen werd aangevraagd door de afdeling interne geneeskunde in een poliklinische setting. In 45% van de aangevraagde metingen was er een specifieke indicatie, met het opsporen van een te hoge DOAC-spiegel als voornaamste reden. In de grote meerderheid van de aanvragen, resulteerde de DOAC-spiegel meting niet tot een wijziging in het antistollingsbeleid. Patiënten die wel een wijziging in antistollingsbeleid hadden na het meten van de DOAC-spiegel, waren over het algemeen ouder en hadden meer co-morbiditeit ten opzichte van de mensen waarbij het antistollingsbeleid niet wijzigde. Resultaten van toekomstige studies moeten uitwijzen of er een relatie is tussen de DOAC-spiegels, de consequenties en klinische uitkomsten op (middel) lange termijn.

Kernboodschap

- 45% van de patiënten had een specifieke indicatie voor de DOAC-spiegel meting
- Na het meten van een DOAC-spiegel, continueerden bijna 75% van alle geïnccludeerde patiënten hun DOAC in dezelfde vorm
- Bij patiënten met een specifieke indicatie werd een meting van de DOAC-spiegel voor bijna de helft van de patiënten gevolgd door een wijziging van het antistollingsbeleid.

Introductie

Directe orale anticoagulantia (DOAC's) zijn ondertussen meer dan 10 jaar beschikbaar en hebben de antistollingszorg voor patiënten aanzienlijk verbeterd.^{1,2} DOAC's worden door (inter)nationale richtlijnen aangeraden als eerstelijns keuze voor patiënten met atriumfibrilleren en veneuze trombose, omdat ze even effectief zijn als vitamine K-antagonisten (VKA), maar worden geassocieerd met minder grote en fatale bloedingscomplicaties.³ In tegenstelling tot VKA's, hebben DOAC's simpele doseerstrategieën waarbij er niet routinematig hoeft te worden gemonitord. Dit komt door het stabiele farmacokinetische profiel en hun brede therapeutische range.^{4,5}

In de klinische praktijk echter, worden DOAC-spiegels toch gemeten. Door gebrek aan ondersteunende literatuur en richtlijnen, blijft het onduidelijk in welke omstandigheden het meten van een DOAC-spiegel klinisch relevant kan zijn.¹⁰ Analoog aan VKA's, zouden patiënten met extreem hoge of lage DOAC-spiegels mogelijk een verhoogd risico kunnen hebben op bloeding en trombose.^{7,8,11,12}

In de (poli)kliniek worden functionele assays gebruikt om DOAC-spiegels te meten.^{13,14} Voor de factor-Xa remmers apixaban, edoxaban en rivaroxaban worden anti-Xa assays gebruikt en voor de trombineremmer dabigatran, wordt een anti-IIa assay, de diluted trombinetijd (dTT) of de ecarin clotting time gebruikt. Het doel van het onderzoek was om te exploreren waarom DOAC-spiegels in de dagelijkse praktijk worden aangevraagd en of deze spiegels resulteren in een wijziging van het antistollingsbeleid.

We verzamelden retrospectief alle aangevraagde DOAC-spiegels in twee Nederlandse academische ziekenhuizen van 2012 tot 2019. DOAC-spiegels werden geïnccludeerd als 1) de patiënt daadwerkelijk behandeld werd met een DOAC 2) de meting was aangevraagd in een dagelijkse praktijk setting en 3) als de

patiënt werd behandeld door een medisch specialist in het Amsterdam UMC of het Maastricht UMC+. Klinische data met betrekking tot de eerst aangevraagde DOAC-spiegel van elke patiënt werd verzameld door het elektronisch patiëntendossier door te spitten. De primaire uitkomsten waren de verschillende settings, de indicaties en de wijzigingen voor het antistollingsbeleid. We pasten beschrijvende statistiek toe.

In welke setting werden met name DOAC-spiegels aangevraagd?

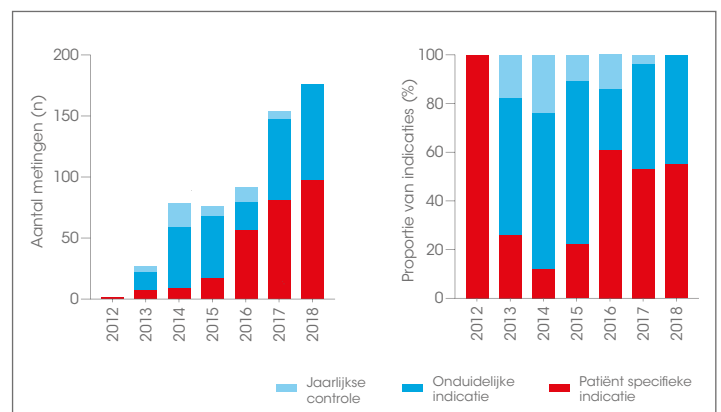
We registreerden 1018 DOAC-spiegels, behorende tot 604 patiënten. Van alle patiënten werd de eerste DOAC-spiegel geïncludeerd. De patiënten karakteristieken vind je terug in **Tabel 1**. Het aantal aangevraagde DOAC-spiegels steeg gedurende de studie-

Tabel 1 geeft de demografische en klinische patiënten karakteristieken weer.

Patiënten karakteristieken	Individuele patiënten (n=604)
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	62 (17)
Man, n (%)	325 (54)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	27,0 (5,6)
Creatinine klaring, n (%)	
> 50 ml/min	449 (73)
30-50 ml/min	70 (11)
< 30ml/min	24 (4)
DOAC type, n (%)	
Apixaban	162 (27)
Dabigatran	69 (11)
Edoxaban	37 (6)
Rivaroxaban	336 (56)
Indicatie DOAC, n (%)	
Veneuze trombose	339 (56)
Atriumfibrilleren	258 (43)
Overig/onbekend	7 (1)
Co-medicatie, n (%)	
Interactieve medicatie	49 (8)
Antithrombotische medicatie	83 (14)
Eerder antistollingsgebruik, n (%)	
Naief	313 (52)
VKA	186 (31)
LMWH	43 (7)
Andere DOAC	32 (5)
Onbekend	31 (5)

N: aantal; SD: standaarddeviatie; BMI: body mass index; VKA: vitamine K antagonist; LMWH: laag-moleculgewicht heparines; DOAC=directe orale anticoagulantia

periode, van 28 metingen in 2012 en 2013 tot 176 metingen in 2018 (**Figuur 1**). Van alle eerste 604 DOAC-metingen, waren 463 (77%) aangevraagd in een poliklinische setting, 71 (12%) tijdens ziekenhuisopname en 70 (11%) op de spoedeisende hulp. De afdeling interne geneeskunde, inclusief de afdeling vasculaire geneeskunde, vroeg de meerderheid van alle metingen (75%) aan. De overige aanvragende afdelingen waren cardiologie (13%), neurologie (6%) en chirurgie (3%).



Figuur 1 geeft het aantal DOAC-spiegel metingen over de jaren heen met de proporties van de indicaties.

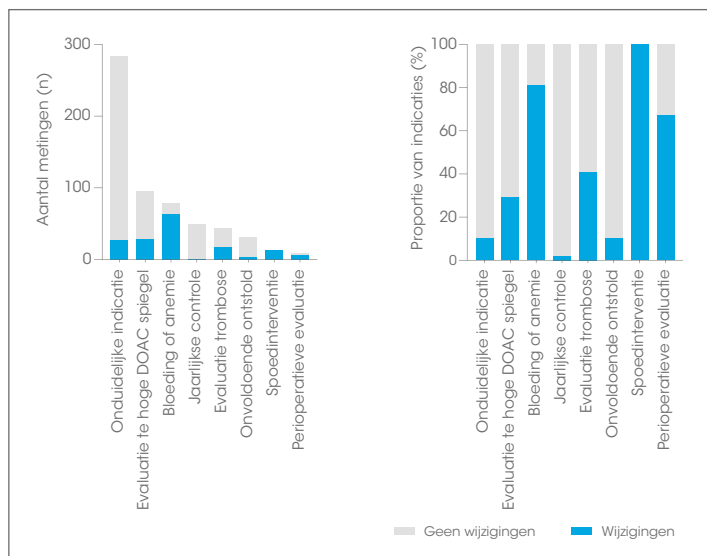
Wat waren de indicaties voor het aanvragen van een DOAC-spiegel?

In 284 van de 604 (47%) metingen werd er geen specifieke indicatie voor de aangevraagde DOAC-spiegel geïdentificeerd. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat een substantiële proportie werd aangevraagd om ervaring op te doen met management en interpretatie van DOAC-spiegels. Zeker in de eerste jaren speelde dit waarschijnlijk een grote rol, hetgeen we ook terugzien in **Figuur 1**. Hierbij zien we over de jaren heen een stijging van de proporties metingen met een specifieke indicatie en een daling van de proporties metingen met een onduidelijke indicatie.

In de overige 320 metingen, werden er 50 aangevraagd voor een jaarlijkse routine controle en 270 wegens een specifieke patiënten indicatie voor DOAC-spiegel. Van de 270 patiënten met een specifieke indicatie, was de meest vaak voorkomende indicatie het opsporen van een te hoge DOAC-spiegel (35%), gevolgd door bloeding of anemie (29%). Een overzicht van de belangrijkste indicaties is terug te vinden in **Figuur 2**.

Vonden er wijzigingen in het antistollingsbeleid plaats nadat DOAC-spiegels werden bepaald?

In de meerderheid van alle metingen (74%) werden geen wijzigingen in het antistollingsbeleid geobserveerd na het meten van de DOAC-spiegel. Dit betekent dat al deze patiënten hun DOAC-therapie doorzetten zoals die initieel voorgeschreven was. **Figuur 2** toont een overzicht van alle indicaties en de bijhorende proportie wijzigingen in antistollingsbeleid. In de 26% waarbij wel



Figuur 2 geeft de indicaties van metingen weer in combinatie met de proportie van wijzigingen in antistollingsbeleid na DOAC-spiegel meting.

een wijziging in antistollingsbeleid plaatsvond, was de meest voorkomende wijziging een tijdelijke stop van de DOAC, gevolgd door een switch naar VKA of LMWH of een switch naar een andere DOAC of andere DOAC-dosering (**Tabel 2**). Patiënten die wel een wijziging in antistollingsbeleid hadden na het meten van de DOAC-spiegel, waren over het algemeen ouder en hadden meer co-morbiditeit ten opzichte van de mensen waarbij het antistollingsbeleid niet wijzigde. Het blijft onduidelijk of een wijziging in antistollingsbeleid met name het gevolg was van de waarde van de DOAC-spiegel of dat de wijziging samenhang met andere patiëntenkarakteristieken.

Tabel 2 geeft de wijzigingen in antistollingsbeleid weer per indicatie.

Wijzigingen in antistollingsbeleid, n (%)*	Alle metingen (n=604)	Onduidelijke indicatie (n=284)	Jaarlijkse controle (n=50)	Specifieke indicatie (n=270)
Geen wijzigingen	445 (72)	257 (91)	48 (98)	137 (51)
Tijdelijke onderbreking DOAC	43 (7)	3 (1)	0 (0)	40 (15)
Wijziging van DOAC dosering	33 (5)	6 (2)	1 (2)	26 (10)
Switch naar andere DOAC	11 (2)	4 (1)	0 (0)	7 (3)
Switch naar VKA of LMWH	37 (6)	9 (3)	0 (0)	28 (10)
Spoedinterventie met antidotum	18 (3)	0 (0)	0 (0)	18 (7)
Toediening antidotum	17 (3)	1 (0,4)	0 (0)	16 (6)
Stoppen met antistolling	14 (2)	4 (1)	0 (0)	10 (4)
Onbekend	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)

N: aantal; VKA: vitamine K antagonist; LMWH: laag-moleculuurgewicht heparines; DOAC: direct oral anticoagulantia.

* Bij sommige patiënten werden meerdere wijzigingen in het antistollingsbeleid toegepast.

Gezien de grote meerderheid van de DOAC-spiegel metingen (74%) niet resulteerden in een wijziging in het antistollingsbeleid, zou dit mogelijk de tevredenheid van de klinici over de DOAC-spiegel kunnen weerspiegelen. Dit bevestigt de voordelen en het stabiele farmacokinetische profiel van de DOAC's.⁴

Wat betekenen deze bevindingen?

Deze resultaten illustreren dat bijna in de helft van de patiënten met een specifieke indicatie voor het meten van de DOAC-spiegel, wijzigingen in het antistollingsbeleid plaatsvinden. Deze bevindingen laten zien dat er toch nog relatief vaak DOAC-spiegel metingen worden aangevraagd en dat er mogelijk behoefte is aan meer duidelijkheid en richtlijnen over de interpretatie en het handelsperspectief. Toekomstige studies zouden moeten exploreren wat de bijdrage is van de DOAC-spiegel tot klinische besluitvorming en hoe de waarde van de DOAC-spiegel zich verhoudt tot klinische uitkomsten, zoals bloeding en trombose. ●

Literatuurlijst

1. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis: Role of the Direct Oral Anticoagulants. *Circ Res* 2016;118:1409-24.
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016;149:315-52.
3. January CT, Wann LS, Calkins H et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125-e51.

- 
4. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology* 2013;2013:464-70.
 5. Witt DM, Clark NP, Kaatz S et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:187-205.
 6. Spagnolello O, Letteri F, Falcou A et al. Dabigatran Reversal with Idarucizumab in an Emergency Lumbar Puncture: A Case Report. *Curr Drug Saf* 2019;14:40-2.
 7. Testa S, Legnani C, Antonucci E et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2019;17:1064-72.
 8. Testa S, Paoletti O, Legnani C et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2018;16:842-8.
 9. Rota E, Testa L, Di Brigida G et al. The management of patients with acute ischemic stroke while on direct oral anticoagulants (DOACs): data from an Italian cohort and a proposed algorithm. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:732-8.
 10. Douxfils J, Ageno W, Samama CM et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018;16:209-19.
 11. Sandén P, Renlund H, Svensson PJ et al. Bleeding complications and mortality in warfarin-treated VTE patients, dependence of INR variability and iTTR. *Thromb Haemost* 2017;117:27-32.
 12. Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
 13. Douxfils J, Dogné JM, Mullier F et al. Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2013;110:543-9.
 14. Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2013;110:723-31.
 15. Henskens Y. Laboratoriumbepalingen Bij gebruik van DOAC 2019 [Available from: <https://antistolling.mumc.nl/bij-gebruik-van-doac-1>].
 16. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A et al. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013;11:756-60.
 17. van den Heuvel JM, Hövels AM, Büller HR et al. NOACs replace VKA as preferred oral anticoagulant among new patients: a drug utilization study in 560 pharmacies in The Netherlands. *Thromb J*. 2018;16:7.
 18. Rottenstreich A, Zacks N, Kleinstern G et al. Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45:543-9.
 19. Gu TM, Garcia DA, Sabath DE. Assessment of direct oral anticoagulant assay use in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47:403-8.
 20. Chin PKL, McNeill R, Lee HK, et al. Routine Therapeutic Drug Monitoring of Dabigatran: Experience at a Tertiary Center. *Ther Drug Monit*. 2020;42:468-72.

Leestips van de redactie!

In de vorige editie zijn we een nieuwe rubriek gestart met leestips van de redactie. Het gaat om wetenschappelijke artikelen die in het vakgebied van het betreffende redactielid zijn gepubliceerd en die naar de inschatting van de redactie de moeite waard zijn om de lezers van TTA hierop te attenderen. Ook in deze editie weer een aantal mooie leestips:

Jossi Biedermann

Artikel

Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial

European Heart Journal, ehac242, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac242>

- Er is geen bewijs dat DOAC's veiliger of beter zijn voor stroke preventie dan een TAR of VKA (afh. Van onderliggende indicatie voor orale antistolling) bij patiënten die een TAVI moeten ondergaan
- Het bijwerkingen profiel van apixaban met betrekking tot bloedingen is het meest positief van alle DOACS en ook gunstiger dan VKA's in patiënten met AF in het kader van stroke preventie
- In de ATLANTIS studie is Apixaban post-TAVI vergeleken met antiplaatjes therapie of VKA (afh van onderliggende indicatie voor antistolling)
- Apixaban was niet veiliger of meer effectief qua stroke preventie dan TAR of VKA bij patiënten post TAVI
- Wel was er sprake van non-inferioriteit, mogelijk kunnen in de toekomst individuele patiëntkenmerken de keuze voor therapie na TAVI bepalen

René Niessen

Artikel

Couperen van ernstige bloedingen tijdens behandeling met orale factor Xa-remmers: protrombinecomplex-concentraat versus andexanet-alfa. TF van Haaps et al. Ned Tijdschr Hemat 2022; 19:72-80.

Protrombinecomplexconcentraat (PCC) is geregistreerd als antidotum voor VKA, maar wordt 'off-label' ook gebruikt in de behandeling van factor Xa-remmers. Daarnaast is andexanet-alfa goedgekeurd om de factor Xa-remmers rivaroxaban en apixaban te couperen bij levensbedreigende bloedingen. In dit artikel wordt een mooi overzicht gegeven van het huidige bewijs van effectiviteit alsmede de onzekerheden van andexanet-alfa en PCC als behandeling voor ernstige bloedingen door factor Xa-remmers.

Marieke Kruij

Artikel

Risk for Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding With Apixaban Compared With Rivaroxaban: An Analysis of Real-World Data.

Ghadeer K, et al. Ann Intern Med 2022;175:20-28
doi:10.7326/M21-071

In dit artikel worden Amerikaanse data van bijna 50.000 patiënten met veneuze trombose geanalyseerd, die voor het eerst een DOAC rivaroxaban of apixaban kregen voorgeschreven. De follow-up duur was mediaan 105 en 102 dagen. Deze populatie gebaseerde cohort studie toonde dat apixaban patiënten net minder vaak recidief trombose en minder bloedingen hadden dan rivaroxaban patiënten.

Maarten Beinema

Artikel

Minder diagnoses TIA en CVA tijdens de eerste lockdown in 2020. Dit bleek uit een onderzoek in het Rotterdamse cohort van 166.929 mensen.

Direct na het begin van de eerste lockdown, in maart 2020, daalde het aantal contacten met de huisarts voor cardiovasculaire zorg tot 62%. Vooral de diagnoses 'TIA' en 'CVA' werden minder vaak gesteld tijdens de eerste lockdown (TIA: 63% van verwacht; en CVA: 71% van verwacht). Een myocardinfarct en angina pectoris werden wel even vaak vastgesteld als verwacht. De auteurs concluderen dat mensen kennelijk makkelijker naar een arts gaan met pijn op de borst dan met neurologische uitvalsverschijnselen. Het wil dus niet zeggen dat er minder vaak een TIA of CVA optrad, maar wel dat patiënten hiermee minder snel naar de huisarts gingen.

Changes in the Diagnosis of Stroke and Cardiovascular Conditions in Primary Care During the First 2 COVID-19 Waves in the Netherlands

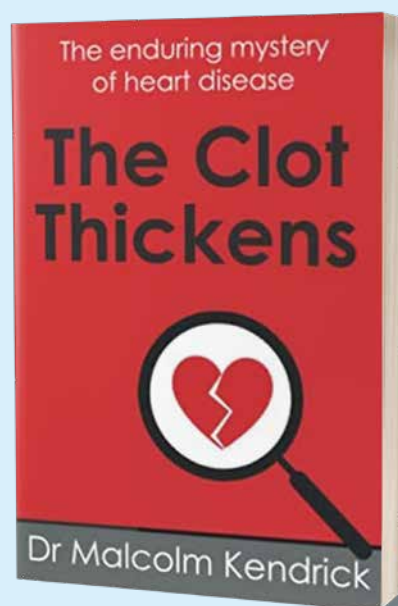
Premysl Velek, Marije J. Splinter, M. Kamran Ikram, M. Arfan Ikram, Maarten J.G. Leening, Johan van der Lei, Tim olde Hartman, Lilian L. Peters, Huibert Tange, Frans H. Rutten, Henk van Weert, Frank J. Wolters, Patrick J.E. Bindels, Silvan Licher, Evelien I.T. de Schepper

Neurology Feb 2022, 98 (6) e564-e572; DOI: 10.1212/WNL.0000000000013145

Cees Kroon

Vanuit de Commissie Standardisering medisch handelen kwam de volgende tip.

The clot thickens van Malcolm Kendrick



LEESTIPS



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, AIOS interne geneeskunde, 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 MC, Rotterdam
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN ● fnt@fnt.nl
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 2-2022 is vrijdag 28 oktober 2022 ● ISSN: 2666-4178
