

tijdschrift voor

# trombose en antistolling



45<sup>E</sup> JAARGANG • NUMMER 1 • 2017



Voor u ligt het eerste nummer van 2017 van het Tijdschrift voor Trombose en Antistolling. We beginnen dit nummer met een uitgebreid artikel van Marjolein Brekelmans over abnormaal vaginaal bloedverlies bij apixaban en warfarine. Maarten Beinema heeft een kort artikel geschreven over het automatiseren van het klinisch doseren in het Deventer Ziekenhuis. Het derde artikel gaat over Wereld trombose Dag (WTD) maar dan op een bijzondere manier. Het beschrijft een onderzoek naar de effecten van WTD op het digitaal zoekgedrag naar veneuze trombose.

Vervolgens introduceren we een nieuwe rubriek onder de naam 'Q&A FNT'. In deze rubriek geven we de komende edities de mogelijkheid om vragen van leden te laten beantwoorden.

Daarna volgt een blok over de Nascholingsdag en de Applicatiecursus waarin we van een aantal voordrachten een korte samenvatting publiceren.

De redactie wenst u veel leesplezier.

# inhoud



- 01 Voorwoord
- 02 Abnormaal vaginaal bloedverlies bij apixaban en warfarine
- 09 Automatisering van klinisch doseren van antistolling in het Deventer Ziekenhuis
- 10 Invloed van wereld trombose dag op het digitaal zoekgedrag naar veneuze trombose: een google trends studie
- 15 Questions & Answers
- 16 **Samenvattingen presentaties Applicatiecursus en Nascholingsdag 2017**
  - 16 Antistollingszorg in de toekomst. Waar halen we ons pensioen?
  - 18 Antistollingstherapie bij kunsthartkleppen
  - 19 Dubbel en triple therapie: waarom, wanneer, wat zijn de risico's?
  - 20 De oudere patiënt met antistolling
  - 21 POT-(K)CAST studie: Prevention of Thrombosis after Knee arthroscopy or CAST immobilization
  - 22 Van rangordetabel naar indicatietabel

## Abnormaal vaginaal bloedverlies bij apixaban en warfarine

M.P.A. Brekelmans<sup>1</sup>, L.J.J. Scheres<sup>1,2</sup>, S.M. Bleker<sup>1</sup>, B.A. Hutten<sup>3</sup>, A.Timmermans<sup>4</sup>, H.R. Büller<sup>1</sup>, S. Middeldorp<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

<sup>2</sup> Afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>3</sup> Afdeling Klinische Epidemiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

<sup>4</sup> Afdeling Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Oorspronkelijk artikel:

Brekelmans MP, Scheres LJ, Bleker SM, Hutten BA, Timmermans A, Büller HR, Middeldorp S. Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarin. *Thromb Haemost.* 2017 Feb 9. doi: 10.1160/TH16-11-0874.

Corresponderende auteur:

Marjolein P.A. Brekelmans

Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam

Fax nummer: +31 20 5669343

Telefoonnummer: +31 20 5668791

E-mail adres: m.p.brekelmans@amc.uva.nl

### Samenvatting

**Abnormaal vaginaal bloedverlies vormt een belangrijke complicatie van de behandeling met directe orale anticoagulantia (DOAC's). In deze studie hebben we data uit de AMPLIFY studie geanalyseerd om meer inzicht te verkrijgen in de incidentie, karakteristieken, diagnostiek en behandeling van vaginale bloedingen bij vrouwen met een veneuze trombo-embolie die behandeld werden met apixaban of warfarine. Klinisch relevante niet-ernstige vaginale bloedingen traden op bij 28 (2,5%) van de 1122 vrouwen in de apixaban groep en bij 24 (2,1%) van de 1106 vrouwen in de warfarine groep (odds ratio [OR] 1,2; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,7-2,0). Hiermee vormden deze bloedingen 45% van alle klinisch relevante niet-ernstige bloedingen in de apixaban groep versus 20% in de warfarine groep (OR 3,4; 95%BI 1,8-6,7). Er werden geen verschillen gezien in karakteristieken, aanvullende diagnostiek, en behandeling van de bloedingen tussen de twee groepen. Concluderend was het absolute aantal abnormale vaginale bloedingen vergelijkbaar tussen apixaban en warfarine, maar was een groter deel van de bloedingen bij het gebruik van apixaban vaginaal van origine.**

## Introductie

Het risico op een diep veneuze trombose en longembolie (samen veneuze trombo-embolie, VTE) bij vrouwen in de fertile levensfase is hoger dan bij mannen van dezelfde leeftijd.<sup>1-3</sup> Directe orale anticoagulantia (DOAC's) zijn even effectief gebleken als vitamine K-antagonisten (VKA) voor de behandeling en secundaire preventie van VTE in grote fase III studies, en gaan gepaard met een significant lager risico op ernstige bloedingen.<sup>4</sup>

Tot op heden is er weinig bekend over sekse-specifieke complicaties van orale anticoagulantia in het algemeen en DOAC's in het bijzonder. Recente studies rapporteren dat abnormaal vaginaal bloedverlies een frequente bijwerking is (percentages variërend van 20-40%) van het gebruik van DOAC's.<sup>5-9</sup> Ook kan het gebruik van DOAC's leiden tot menorrhagie (hevig menstrueel bloedverlies) en zijn vaker medische interventies of aanpassing van de antistollingsmedicatie noodzakelijk om de vaginale bloeding te behandelen in vergelijking met het gebruik van VKA.<sup>6,7</sup>

In de huidige studie hebben we onderzocht hoe vaak abnormale vaginale bloedingen voorkomen, en wat de karakteristieken en de behandeling hiervan zijn bij vrouwen die behandeld werden met apixaban of warfarine in het kader van een symptomatische VTE.

## Methode

### Studie populatie

#### De AMPLIFY studie

Wij hebben een post-hoc analyse uitgevoerd met de gegevens uit de Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) studie.<sup>10</sup> De AMPLIFY studie randomiseerde patiënten van 18 jaar en ouder, bij wie een symptomatische diepe veneuze trombose of longembolie was gediagnosticeerd, naar behandeling met apixaban of behandeling met kortdurend enoxaparine gevolgd door warfarine gedurende zes maanden.

De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was het vóórkomen van ernstige bloedingen, en de secundaire uitkomstmaat was de combinatie van ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen. De definitie van een ernstige bloeding was een klinische bloeding geassocieerd met 1) een daling in hemoglobine van  $\geq 2$  g/dL, 2) een transfusie van twee of meer eenheden rode bloedcellen; 3) een kritieke locatie (intra-cranieel, intraspinaal, retroperitoneaal, et cetera), of 4) overlijden.<sup>11</sup> Een klinisch relevante niet-ernstige bloeding was gedefinieerd als een klinische bloeding die niet aan de criteria voor een ernstige bloeding voldoet en geassocieerd is met 1) een medische interventie, 2) een ongepland contact met een arts, 3) onderbreking van de studiemedicatie of 4) tot

beperking van de dagelijkse bezigheden leidt. Alle bloedingen werden prospectief opgevolgd en gerapporteerd.

### Huidige studie

Voor de huidige studie hebben we de gegevens van alle vrouwelijke deelnemers aan de AMPLIFY studie geanalyseerd. De volgende gegevens werden verzameld door drie onafhankelijke onderzoekers (MB, LS, SB), geblindeerd voor de toegewezen behandeling: karakteristieken van de vaginale bloeding (duur, ernst, frequentie), pre- of postmenopauzale status, aanvullende diagnostische testen, medische interventies en procedures om de bloeding te stoppen, en de ernst van de klinische presentatie en het beloop. Alle gegevens werden verkregen uit gestandaardiseerde formulieren en beschrijvingen van bloedingen.

### Definitie van abnormaal vaginaal bloedverlies

Abnormaal vaginaal bloedverlies was gedefinieerd als verlengde duur van bloedingen, intermenstruele bloedingen, menorrhagie (hevig menstrueel bloedverlies), anemie ten gevolge van vaginaal bloedverlies, of een ongepland contact met een arts, een medische of chirurgische interventie, of aanpassing van de antistollingsbehandeling, volgens de International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO). Aangezien deze definitie alleen van toepassing is op premenopauzale bloedingen, zijn de karakteristieken van pre- en postmenopauzale bloedingen los van elkaar beschreven. De resultaten naar diagnostiek en behandeling van de pre- en postmenopauzale bloedingen werden gecombineerd, omdat dit kleine aantallen bloedingen in beide groepen betrof.

### Classificatie van klinische presentatie en beloop

In een eerder gepubliceerde studie zijn alle klinisch relevante niet-ernstige bloedingen uit de AMPLIFY studie geclassificeerd naar ernst van de klinische presentatie en het klinisch beloop.<sup>12</sup> Het classificatieschema bevat vier verschillende categorieën; categorie 1 staat voor de meest milde en categorie 4 voor de meest ernstige presentatie en beloop (**Tabel 1**). Voor de huidige studie hebben we de categorieën voor alle vaginale bloedingen geselecteerd.

### Statistische analyse

Verschillen in normaal verdeelde continue variabelen werden vergeleken middels een onafhankelijke t-test. De chi-kwadraat toets werd gebruikt voor vergelijkingen van categorische variabelen. Een logistisch regressiemodel werd gebruikt voor het schatten van odds ratios (OR's) en 95% betrouwbaarheidsintervallen (95%BI) voor de associatie tussen bloedingskarakteristieken en de verschillende behandelingen (apixaban versus warfarine). Een p-waarde van onder de 0,05 werd gezien als significant, en alle analyses werden uitgevoerd in SPSS 24 voor Windows (IBM Software, NY, USA).

## Resultaten

In de AMPLIFY studie werden 1122 vrouwen behandeld met apixaban en 1106 vrouwen met kortdurend enoxaparine gevolgd door warfarine. Ernstig vaginaal bloedverlies deed zich voor bij één (<0,01%) vrouw in de apixaban groep, en geen van de vrouwen in de warfarine groep. Klinisch relevante niet-ernstige vaginale bloedingen traden op bij 28 (2,5%) van de 1122 vrouwen in de apixaban groep en bij 24 (2,1%) van de 1106 vrouwen in de warfarine groep (OR 1,2; 95%BI 0,7-2,0). Hiermee vormden deze bloedingen 45% (28 uit 62) van alle klinisch relevante niet-ernstige bloedingen in de apixaban groep versus 20% (24 uit 120) in de warfarine groep (OR 3,4; 95%BI 1,8-6,7). In **Figuur 1** wordt weergegeven welk type bloedingen optraden bij vrouwen behandeld met apixaban of warfarine. In beide groepen kwamen vaginale en gastro-intestinale bloedingen frequent voor, en in de warfarinegroep werden daarnaast ook vaak cutane bloedingen, hematurie, en epistaxis gezien.

In **Tabel 2** worden de baseline karakteristieken weergegeven van alle vrouwen met klinisch relevante niet-ernstige vaginale bloedingen in de AMPLIFY studie. Er werden geen statistisch significante verschillen gezien tussen de vrouwen behandeld met apixaban en vrouwen behandeld met warfarine. Er leek een trend te zijn dat vrouwen met apixaban vaker NSAID's gebruikten dan vrouwen die warfarine kregen (8 [29%] versus 2 [8%],  $p=0,07$ ). Daarom zijn OR's gecorrigeerd voor het gebruik van NSAID's.

## Karakteristieken van vaginaal bloedverlies

### Premenopauzale vrouwen

Het merendeel van de abnormale vaginale bloedingen deed zich voor bij premenopauzale vrouwen (**Tabel 3**). Verlengde duur van bloedingen (>7 dagen) kwam vaker voor bij premenopauzale vrouwen in de apixaban groep in vergelijking tot de warfarine groep (OR 2,3, 95%BI 0,5-11), maar dit verschil was niet statistisch significant. Er was geen verschil tussen beide groepen in het optreden van intermenstruele bloedingen, menorrhagie en anemie ten gevolge van menstrueel bloedverlies.

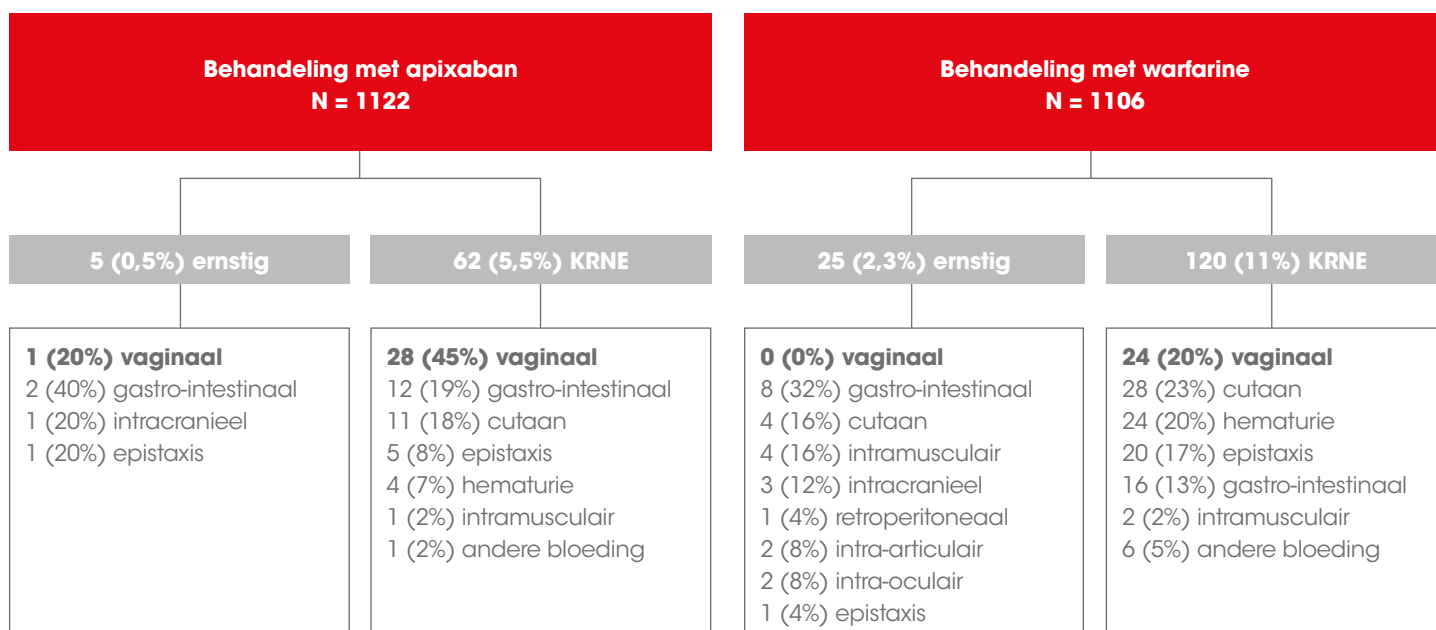
### Postmenopauzale vrouwen

Bij elf postmenopauzale vrouwen (5 in de apixaban groep, 6 in de warfarine groep) deed zich vaginaal bloedverlies voor (**Tabel 3**). Zes (55%) vrouwen hadden een bekende gynaecologische aandoening waarmee de vaginale bloeding was geassocieerd, zoals een myoom, maligniteit van het ovarium of de baarmoeder, of endometrium hyperplasie.

## Diagnostiek en behandeling

Diagnostiek werd ingezet bij respectievelijk 6 (21%) en 7 (29%) van zowel de pre- als postmenopauzale vaginale bloedingen in de apixaban en warfarine groep (**Tabel 4**). In de apixaban groep kon bij 8 vrouwen (5 premenopauzaal, 3 postmenopauzaal) een onderliggende oorzaak voor het bloedverlies worden vastgesteld, in de warfarine groep was dit het geval bij 9 vrouwen (7 premenopauzaal, 2 postmenopauzaal).

**Figuur 1. Aantal en type bloedingen in vrouwen uit de AMPLIFY studie**



KRNE: klinisch relevant niet-ernstig



**Tabel 1. Classificatie van klinisch relevante niet-ernstige bloedingen**

Categorie	Omschrijving
1	Bloedingen die: - Door de patiënt zelf verholpen konden worden, en/of - Retrospectief van aard waren, en/of - Geen aanleiding gaven tot ziekenhuisbezoek, staken van studiemedicatie, of procedure of behandeling vereisten
2	Bloedingen die niet in een van de andere categorieën kunnen worden geplaatst (bijvoorbeeld bloedingen die tijdelijke onderbreking van de studiemedicatie gaven, of contact met een arts vereisten)
3	Bloedingen waarvoor een bezoek aan de spoedeisende hulp of huisarts noodzakelijk was, en procedures of behandeling werden ingezet om de bloeding te stoppen, maar waarvoor geen ziekenhuisopname was vereist
4	Bloedingen waarvoor een ziekenhuisopname, procedure en/of behandeling nodig was om de bloedingen te kunnen controleren

**Tabel 2. Baseline karakteristieken van vrouwen uit de AMPLIFY studie met een klinisch relevante niet-ernstige vaginale bloeding**

	Apixaban	Warfarine	P-waarde
Aantal - <i>n</i>	28	24	N.v.t.
Leeftijd (jaren) - <i>gemiddelde (SD)</i>	46 (11)	44 (14)	0,77
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) - <i>gemiddelde (SD)</i>	30 (6)	30 (8)	0,40
Aantal dagen van randomisatie tot bloeding - <i>mediaan (IQR)</i>	27 (8 – 85)	32 (9 – 80)	0,78
Index aandoening - <i>n (%)</i>			0,23
Diep veneuze trombose	20 (71)	14 (58)	
Longembolie	5 (18)	9 (38)	
Beide	3 (11)	1 (4)	
Risico factoren voor VTE - <i>n (%)</i>			0,43
Actieve maligniteit	1 (4)	1 (4)	
Bekende trombofilie	0	2 (8)	
VTE in voorgeschiedenis	7 (25)	3 (13)	
Immobilisatie	0	1 (4)	
Gebruik van hormonen	5 (18)	4 (17)	
Geen	18 (64)	15 (63)	
Onbekend	1 (4)	0	
Anemie in voorgeschiedenis - <i>n (%)</i>	12 (43)	9 (38)	0,46
Bekende gynaecologische aandoening* - <i>n (%)</i>	10 (36)	6 (25)	0,30
Gebruik van trombocytenaggregatieremmer ten tijde van randomisatie - <i>n (%)</i>	4 (14)	5 (21)	0,40
Gebruik van NSAID's ten tijde van randomisatie - <i>n (%)</i>	8 (29)	2 (8)	0,07

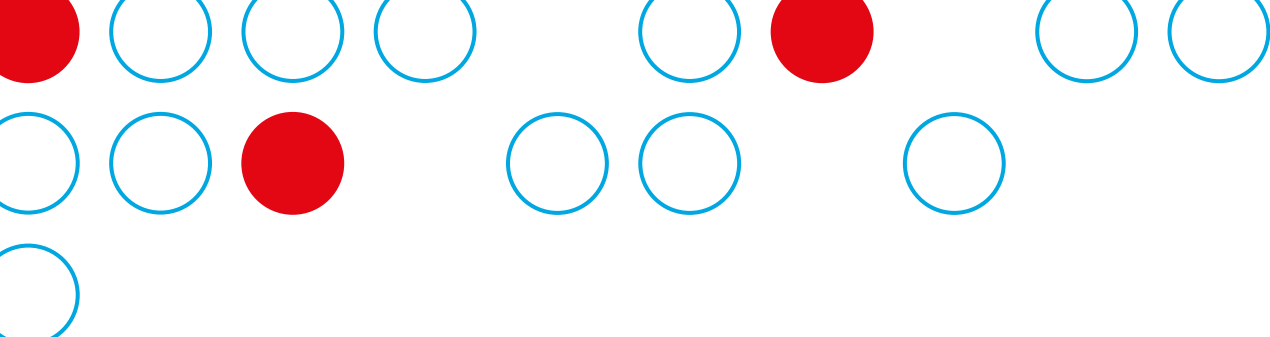
\*Inclusief: myoom, menorrhagie, ovariumkanker, endometrium hyperplasie.

N.v.t.: niet van toepassing; SD: standaard deviatie; IQR: interkwartiele range; VTE: veneuze trombo-embolie; NSAID: niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

Medische behandeling werd niet noodzakelijk geacht bij 16 (57%) van de vrouwen in de apixaban- en bij 16 (67%) van de vrouwen in de warfarinegroep. In de apixabangroep kregen 8 (29%) vrouwen een ijzerpreparaat versus 1 (4%) in de warfarinegroep; hormoontherapie werd gestart bij respectievelijk 1 (4%) en 3 (13%) vrouwen. Een radiologische of chirurgische

interventie werd noodzakelijk geacht bij respectievelijk 5 (18%) vrouwen uit de apixaban- en 3 (19%) vrouwen uit de warfarinegroep (Tabel 4).

De antistolling werd tijdelijk gestopt bij 8 (29%) en 8 (33%) vrouwen uit de apixaban- en warfarinegroep, en bij 2 (7%) en 3 (13%) werd de antistolling permanent gestaakt.



**Tabel 3. Karakteristieken van klinisch relevante niet-ernstige vaginale bloedingen**

	Apixaban	Warfarine
Aantal vrouwen met klinisch relevante niet-ernstige vaginale bloeding	28*	24
Premenopauzale bloeding - n (%)	22 (79)	18 (75)
Verlengde bloeding	8 (35)	3 (17)
Intermenstruele bloeding	4 (18)	3 (17)
Menorragie	18 (82)	15 (83)
Anemie	13 (59)	7 (39)
Ongepland contact met arts	13 (59)	12 (67)
AVB volgens definitie FIGO	Allemaal	Allemaal
Postmenopauzale bloeding - n (%)	5 (21)	6 (25)
Anemie	1 (20)	0
Ongepland contact met arts	4 (80)	4 (67)

AVB: abnormaal vaginaal bloedverlies

\* Bij 1 patiënte was de pre- of postmenopauzale status onbekend, en dus niet verder gespecificeerd.

### Klinische uitkomsten

Repetitieve bloedingen kwamen vaak voor (14 [50%] van de apixaban-, en 10 [42%] van de warfarinegroep; **Tabel 5**). Driekwart van alle klinisch relevante niet-ernstige vaginale bloedingen hadden een 'milde' klinische presentatie en beloop (categorie 1 of 2).

### Discussie

Het absolute aantal abnormale vaginale bloedingen is vergelijkbaar tussen apixaban en warfarine, maar in relatieve zin komen vaginale bloedingen meer voor bij apixaban. Er is dus een verschil in het type bloedingen dat optreedt bij patiënten behandeld met apixaban en met warfarine. Het grootste deel van de vaginale bloedingen in beide behandelgroepen had een mild klinisch beloop. In slechts een klein deel van de vrouwen was een interventie noodzakelijk om de bloeding te kunnen stoppen. Vaginale bloedingen gaven in 60% van de gevallen aanleiding tot een ongepland contact met een arts, in 30% tot tijdelijk en in 10% tot permanent stoppen van de medicatie.

Dit is de eerste studie waarin de karakteristieken, diagnostiek en behandeling van abnormaal vaginaal bloedverlies bij vrouwen die apixaban gebruiken werd onderzocht. Eerder gepubliceerde studies focusten met name op rivaroxaban en het voorkomen van vaginale bloedingen.<sup>5,7,9,13</sup> Een van deze studies heeft dezelfde definitie voor abnormaal vaginaal bloedverlies gehanteerd als de huidige studie, en toonde aan dat gebruik van rivaroxaban geassocieerd was met verlengde bloedingen in vergelijking met warfarine ( $p < 0,001$ ), en vaker leidde tot medische interventies en aanpassing van de antistollingsbehandeling.<sup>6</sup>

Het is belangrijk dat artsen vrouwen die anticoagulantia gebruiken actief informeren over het mogelijk optreden van abnormaal vaginaal bloedverlies, en hen adviseren een arts te

raadplegen indien dit optreedt. Verwijzing naar een gynaecoloog voor het opsporen van een onderliggende oorzaak kan overwogen worden. In de meeste gevallen zal er echter geen onderliggende oorzaak zijn. Potentiële opties ter behandeling en preventieve maatregelen ter voorkoming van vaginaal bloedverlies zijn het plaatsen van een intra-uterien device (spiraal), het voorschrijven van de orale anticonceptiepil, of het gebruik van tranexaminezuur tijdens een menstruatie periode. Deze interventies zijn veilig gebleken tijdens het gebruik van antistollingsmedicatie en geven dan geen verhoogd risico op een VTE.<sup>1,7,14,15</sup>

Tot op heden is er geen verklaring voor het verschil in type bloedingen en het hoger relatieve aantal vaginale bloedingen bij het gebruik van DOAC's ten opzichte van VKA's. Eerder onderzoek liet zien dat DOAC's een lokaal effect hebben op de maag- en darmwand en de mucosa wat mogelijk zou kunnen leiden tot meer gastro-intestinale bloedingen dan bij gebruik van warfarine.<sup>16,17</sup> Hierop voort speculerend zou het zo kunnen zijn dat DOAC's, in tegenstelling tot warfarine, een direct effect hebben op de uteruswand en daarmee de lokale bloedings-tendens verhogen. Een andere mogelijkheid is dat DOAC's synergistisch werken met de natuurlijke antistollingseiwitten in de uterus die noodzakelijk zijn voor een fysiologische menstruele bloeding.

Enkele sterke punten van deze studie zijn dat de AMPLIFY een gerandomiseerde, dubbelblinde studie was waarin gegevens over bloedingen prospectief werden verzameld en dat de onderzoekers geblindeerd waren voor het toegewezen antistollingsmiddel ten tijde van de gegevensverzameling.

Enkele kanttekeningen die bij de studie kunnen worden geplaatst zijn de relatief kleine groepsgrootte en het ontbreken van



**Tabel 4. Diagnostiek en behandeling van vaginale bloedingen in zowel pre- als postmenopauzale vrouwen**

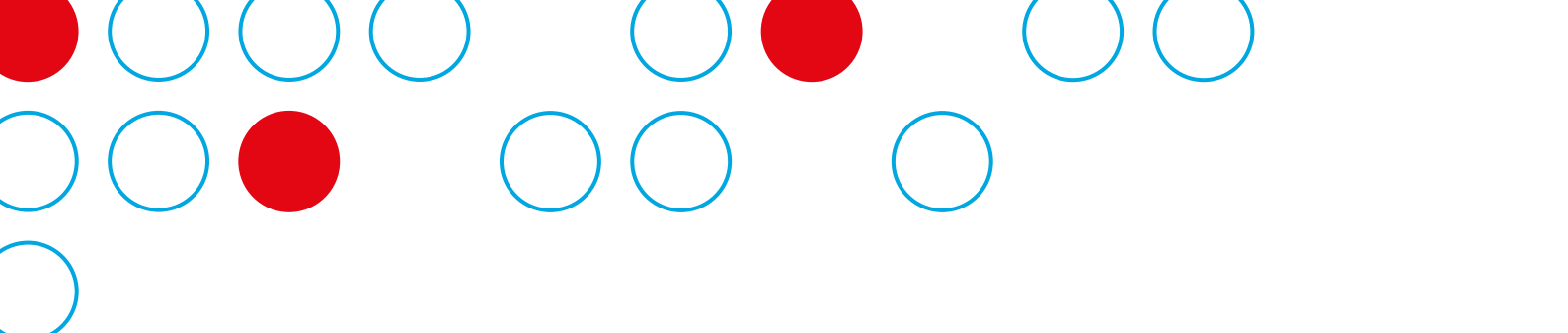
	Apixaban	Warfarine
Aantal vrouwen met klinisch relevante niet-ernstige vaginale bloeding	28	24
Diagnostiek - <i>n</i> (%)	6 (21)	7 (29)
Echografie	2	4
Hysteroscopie	0	1
Biopsie	3	2
Diagnostische endometrium ablatie	1	0
Diagnose - <i>n</i> (%)	8 (29)	9 (38)
Myoom	2	6
Leiomyoom	1	0
Endometriose	0	1
Endometrium hyperplasie	1	0
Ovarium maligniteit	0	1
Uterus maligniteit	1	0
Overig	3	1
Ziekenhuisopname - <i>n</i> (%)	2 (7)	3 (13)
Behandeling - <i>n</i> (%)		
Ijzer suppletie	8 (29)	1 (4)
Hormoon therapie	1 (4)	3 (13)
Met oestrogenen	0	1
Met progestagenen	1	2
IUD	1 (4)	0
Tranexaminezuur	1 (4)	2 (8)
Combinatie	1 (4)	2 (8)
Geen behandeling	16 (57)	16 (67)
Radiologische of chirurgische interventie - <i>n</i> (%)		
Hysterectomie	2 (7)	1 (4)
Endometrium ablatie of curettage	2 (7)	2 (8)
Verwijdering Nuvaring	1 (4)	0
Geen interventie	23 (82)	20 (84)
Onbekend	0	1 (4)
Aanpassing van anticoagulantia - <i>n</i> (%)		
Onveranderd	18 (64)	13 (54)
Tijdelijke onderbreking	8 (29)	8 (33)
Permanent gestopt	2 (7)	3 (13)

IUD: intra-uterien device

**Tabel 5. Klinische uitkomsten van klinisch relevante niet-ernstige vaginale bloedingen**

	Apixaban	Warfarine
Repetitieve bloeding - <i>n</i> (%)	14 (50)	10 (42)
Recidief VTE - <i>n</i> (%)	0	1 (4)
Classificatie KRNE vaginale bloeding - <i>n</i> (%)		
Categorie 1	6 (22)	5 (21)
Categorie 2	14 (50)	10 (42)
Categorie 3	4 (14)	6 (25)
Categorie 4	4 (14)	3 (12)

VTE: veneuze trombo-embolie; KRNE: klinisch relevant niet-ernstig



gegevens over kwaliteit van leven en hoeveelheden bloedverlies. Toekomstige studies kunnen zich richten op het evalueren van de impact van abnormaal vaginaal bloedverlies en op de kwaliteit van leven.

Concluderend was het absolute aantal abnormale vaginale bloedingen vergelijkbaar tussen apixaban en warfarine, maar in relatieve zin kwamen vaginale bloedingen meer voor bij apixaban. Er waren geen verschillen in de karakteristieken van abnormaal vaginaal bloedverlies tussen beide behandelgroepen en in driekwart van de gevallen was de bloeding mild in presentatie en beloop. Wij adviseren artsen om vrouwen bij het starten met anticoagulantia te wijzen op de mogelijkheid van het optreden van vaginaal bloedverlies en ze aan te sporen om een arts te raadplegen als dit optreedt.

#### Financiële banden

Twee van de zeven auteurs (H.R. Büller en S. Middeldorp) verklaren subsidies en persoonlijke toelages te hebben ontvangen van diverse farmaceutische bedrijven, waaronder ook registratiehouders van DOAC's. ●

#### Referenties

1. Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev* 2014;28:123-133.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692-699.
3. Roach RE, Lijfering WM, Rosendaal FR et al. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. *Circulation* 2014;129:51-56.
4. van Es N, Coppens M, Schulman S et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-1975.
5. Ferreira M, Barsam S, Patel JP et al. Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban. *Br J Haematol* 2015;173:314-315.
6. De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res* 2015;136:749-753.
7. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood* 2015;127:1417-1425.
8. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L et al. Vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding during direct oral anti-Xa inhibitor therapy. *Thromb Haemost* 2016;115:1234-1236.
9. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L et al. Management and outcomes of vaginal bleeding and heavy menstrual bleeding in women of reproductive age on direct oral anti-factor Xa inhibitor therapy: a case series. *Lancet Haematol* 2016;3:e480-e488.
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
11. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.
12. Bleker SM, Cohen AT, Buller HR et al. Clinical presentation and course of bleeding events in patients with venous thromboembolism, treated with apixaban or enoxaparin and warfarin. Results from the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost* 2016;116:1159-1164.
13. Alotaibi GS, Almodaimegh H, McMurtry MS et al. Do women bleed more than men when prescribed novel oral anticoagulants for venous thromboembolism? A sex-based meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:185-189.
14. Berntorp E, Follrud C, Lethagen S. No increased risk of venous thrombosis in women taking tranexamic acid. *Thromb Haemost* 2001;86:714-715.
15. Sundstrom A, Seaman H, Kieler H et al. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG* 2009;116:91-97.
16. Vanassche T, Hirsh J, Eikelboom JW et al. Organ-specific bleeding patterns of anticoagulant therapy: lessons from clinical trials. *Thromb Haemost* 2014;112:918-923.
17. Desai J, Kolb JM, Weitz JI et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013;110:205-212.



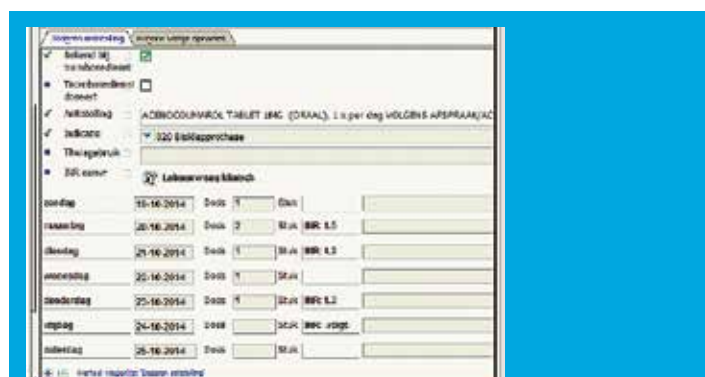
# Automatisering van klinisch doseren van antistolling in het Deventer Ziekenhuis

Maarten Beinema, medisch leider Trombosedienst Deventer

Sinds 2013 is er in het Deventer Ziekenhuis een Commissie Antistolling actief. Een van de taken van de commissie is het implementeren van het Casemanagement Antistolling in de tweede lijn. Tot de speerpunten van het beleid behoorde het oprichten van een Antistollingscentrum in november 2016. Het Regionaal Antistollingscentrum fungeert als kenniscentrum op het gebied van antistolling in de regio van het ziekenhuis. Op het terrein van de ICT is de filosofie dat antistolling een geautomatiseerd gesloten geheel moet gaan vormen. Daarmee wordt bedoeld dat informatie over antistolling altijd beschikbaar moet zijn en dat overdracht van informatie het liefst automatisch moet gebeuren.

In de loop der jaren is een aantal zaken gerealiseerd. Het Antistollingscentrum krijgt automatisch bericht als een patiënt met acenocoumarol of fenprocoumon wordt opgenomen in het ziekenhuis. Wij kunnen dan in HiX (Healthcare Information X-change) (Chipsoff) de klinische doseringsmodule invullen. In deze module kunnen we aangeven of de patiënt bekend is bij de trombosedienst (het kan ook een andere dienst zijn), of de trombosedienst doseert, wat de indicatie voor antistolling, wat het doseerschema was voor de opname en eventuele bijzonderheden.

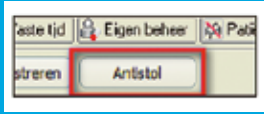
De afspraak is dat de beschouwende vakken zelf doseren (de assistenten moeten het zelf leren). Voor de snijdende vakken en de neurologie doseert de trombosedienst, zeven dagen per week. Op basis van de klinische situatie en de INR kunnen we een nieuw schema voor enkele dagen afgeven. Als de antistolling tijdelijk gestaakt is, kunnen we geen dosering afgeven. Bij het doseren kunnen we ook de volgende INR afspraak bepalen.



Het doseerschema opent in een apart scherm. Per dag staat er aangegeven wat de dosering voor die dag is.

De verpleegkundigen kunnen 's avonds bij de afgifte het systeem inzien en moeten digitaal aftekenen dat de medicatie verstrekt is aan de patiënt.

Open het antistol doordoseerschema voor de patiënt door op de knop [Antistol] onderin het Toedienregistratiescherm te klikken.



Binnen de toedieningsregistratie moet de gegeven dosis nog wel geregistreerd worden. Geef in het toedienmomentblok de gegeven dosis in door op het pijltje te klikken en het veld "Dosis" te vullen. Klik vervolgens op de knop [Toedienen] om de toediening te registreren.



Bij ontslag krijgt het Antistollingscentrum automatisch bericht als er een acenocoumarol of fenprocoumon recept is geschreven. De behandeling buiten het ziekenhuis kan dan weer worden overgenomen.

Het klinisch doseren doen we al meerdere jaren, omdat we het idee hadden dat we daarmee een kwaliteitsverbetering konden realiseren. Het klinisch doseren in HiX is iets dat drie jaar geleden is ingevoerd (toen nog EZIS, elektronische ziekenhuis informatie systemen)). Het klinisch doseren bevalt in de praktijk goed, al is het wel arbeidsintensief. Per opname moet precies bekeken worden wat er aan de hand is en waar bij het doseren rekening mee gehouden moet worden. Zeker bij nieuwe opnames is het niet altijd duidelijk wat er precies speelt. We hebben gelukkig toegang tot het Elektronisch Patiënten Dossier, waar de meeste informatie wel te vinden is. Iedere vakgroep heeft een afgevaardigde voor de Commissie Antistolling en deze is als aanspreekpunt bereikbaar voor overleg. ●

# Invloed van wereld trombose dag op het digitaal zoekgedrag naar veneuze trombose: een google trends studie

Dit is een aangepaste versie van het eerder gepubliceerde artikel: Influence of World Thrombosis Day on digital information seeking on venous thrombosis: a Google Trends study. Scheres LJ et al. J Thromb Haemost. 2016 Dec;14(12):2325-2328.



L.J.J. Scheres<sup>1,2</sup>, W.M. Lijfering<sup>1</sup>, S. Middeldorp<sup>2</sup>, S.C. Cannegieter<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

<sup>2</sup> Afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

<sup>3</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, Sectie Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Corresponderende auteur: L.J.J. Scheres, Afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, postbus 9600, 2300 RC Leiden. Tel.: +31 71 526 4037; Fax: +31 71 526 6994. Email: l.j.j.scheres@lumc.nl

## Abstract

**Achtergrond:** Wereld Trombose Dag (WTD) werd in 2014 gelanceerd en wordt elk jaar gehouden om de wereldwijde aandacht voor veneuze trombose te vergroten. Het meten van de impact van gezondheidscampagnes is uitdagend, het gebruik van internetdata lijkt echter veelbelovend.

**Methoden:** Google Trends data werden gebruikt om het aantal zoekopdrachten op Google search naar "venous thrombosis" wereldwijd en "trombose" in Nederland te kwantificeren. Het "relative search volume (RSV)", dat een fractie van de term van interesse gedeeld door alle Google searches in een specifiek gebied en tijdsperiode behelst, werd gebruikt. Het gemiddelde verschil in RSV voor de vier weken rondom WTD (interesseperiode) en de overige weken van het jaar (controleperiode) werd geschat met 95% betrouwbaarheidsintervallen (95%BI). Dit werd gedaan voor 2014, 2015 en 2009-2013 (controle jaren).

**Resultaten en discussie:** Het gemiddelde verschil in RSV voor de wereldwijde zoekopdracht was 2,9 (95%BI -8,2;14,1) in 2014 en 10,5 (95%BI 0,4;20,5) in 2015. Dit was 15,3 (95%BI 4,7;25,8) en 15,9 (95%BI 7,8;24,1) voor de Nederlandse zoekopdracht in respectievelijk 2014 en 2015. Dit komt overeen met een relatieve toename in RSV van 3,9% en 13,9% in 2014 en 2015 wereldwijd en met een 21,9% en 23,3% toename voor 2014 en 2015 in Nederland. Er was één controle jaar met een toename in RSV in de WTD periode.

**Conclusie:** In 2014 en 2015 was Wereld Trombose Dag geassocieerd met een toename in het digitaal zoekgedrag naar veneuze trombose.

## Achtergrond

De International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) heeft de verjaardag van de beroemde patholoog Rudolf Virchow, 13 oktober, uitgeroepen tot Wereld Trombose Dag.<sup>1</sup> In 2014 werd Wereld Trombose Dag voor het eerst gehouden, met als doel de wereldwijde aandacht voor veneuze trombose te vergroten. Tijdens de Wereld Trombose Dag in 2015 werden de resultaten van een wereldwijde enquête onder 7233 deelnemers uit negen landen over het publieke bewustzijn van veneuze trombose gepubliceerd. Uit dit onderzoek bleek dat het bewustzijn en de herkenning van veneuze trombose minder goed was dan dat van arteriële ziekten, zoals myocardinfarct en ischemische cerebrovasculaire accidenten.<sup>2</sup> Het is zonder twijfel dat publiek bewustzijn van groot belang is. Alertheid op medische aandoeningen en vroegtijdige herkenning van alarmsignalen kunnen de tijd tot presentatie bij medisch deskundigen, en dus de tijd tot diagnose en behandeling verkorten, en daarmee levensreddend zijn.<sup>3</sup> Om deze reden zijn alle inspanningen om de publieke aandacht te vergroten van groot belang en zijn gewaardeerd. Tegelijkertijd is het van belang om de impact van gezondheidscampagnes te meten en zo mogelijk de aanpak te optimaliseren om op deze manier het grootst mogelijke publiek te bereiken. Het meten van de impact van gezondheidscampagnes is echter uitdagend en betreft vaak uitgebreide enquêtes of interview studies.

Recent is er toenemende aandacht voor het gebruik van onderzoeksmethoden gebaseerd op internet gegevens. Een

voorbeeld, Google Trends™ (www.google.com/trends) is een webtool die gebruikt kan worden om het zoekgedrag op Google search te bestuderen. Het gebruik van deze tool kon bijvoorbeeld een influenza uitbraak net zo effectief voorspellen als conventionele methoden.<sup>4</sup> Google Trends zou ook gebruikt kunnen worden om het zoekgedrag rondom een gezondheidscampagne, zoals Wereld Trombose Dag, te bestuderen. In deze studie hebben we onderzocht of Wereld Trombose Dag geassocieerd was met een toegenomen digitaal zoekgedrag naar "venous thrombosis" wereldwijd en "trombose" in Nederland.

## Methoden

### Google Trends data

Google Trends™ (www.google.com/trends) is een gratis te gebruiken webtool van Google inc. die gebruikt kan worden om zoekgedrag op Google search te kwantificeren. Google Trends gebruikt een fractie van alle zoekopdrachten naar een specifieke term van interesse (in deze studie "venous thrombosis" en "trombose") en deelt dit door alle zoekopdrachten gedaan op Google Search in dezelfde geselecteerde geografische locatie en tijdsperiode. Vervolgens wordt er een "relative search volume" (RSV) toegewezen aan de zoekterm, geschaald van 0 tot 100, waarbij 100 het hoogste aandeel van de zoekterm over de tijdsperiode is.<sup>5-7</sup>

Relative search volume (geschaald van 0-100) =

$$\frac{\text{Fractie van zoekopdrachten voor specifieke zoekterm}}{\text{Totaal zoekopdrachten voor dezelfde locatie en tijd}}$$

Er kan in Google Trends ook binnen een specifieke categorie zoals "Gezondheid" of "Nieuws" gezocht worden en alle data kunnen gratis gedownload worden.

### Design

In 2014 werd Wereld Trombose Dag voor het eerst gehouden, derhalve werden 2014 en 2015 gekozen als blootgestelde jaren. We gebruikten de voorafgaande jaren, 2009-2013 als controle jaren. Tijdens een gezondheidscampagne, zoals Wereld Trombose Dag, zijn er al activiteiten en gerelateerde media-aandacht voor en na de dag (13 oktober) zelf (zie ook de infographic van het officiële Wereld Trombose Dag impact rapport voor een overzicht; <http://www.worldthrombosisday.org/2015-wtd-impact-infographic/>). Om deze reden selecteerden we de vier weken rondom Wereld Trombose Dag, d.w.z. de week voor 13 oktober, de week van 13 oktober en de twee weken na 13 oktober als periode van interesse. De overige (48) weken van het jaar gebruikten we als controleweken. We bestudeerden de invloed van Wereld Trombose Dag op het zoekgedrag op Google Search wereldwijd en alleen in Nederland.

We vergeleken het gemiddelde RSV voor de zoektermen "venous thrombosis" (wereldwijde term) en "trombose" (Nederland) gedurende de vier weken rondom Wereld Trombose Dag met het gemiddeld RSV van de overige weken van het jaar, voor elk jaar apart.

Op 10 augustus 2016 voerden we de zoekopdracht voor het wereldwijde zoekgedrag naar "venous thrombosis" uit. Op 18 augustus 2016 voerden we de zoekopdracht voor het zoekgedrag naar "trombose" in Nederland uit. We voerden alle zoekopdrachten voor de jaren 2009 tot en met 2015 apart uit.

### Statistische analyse

We schatten het gemiddelde verschil in RSV van de interesseperiode van vier weken met de andere weken van het jaar. Dit deden we voor elk jaar apart. Het gemiddelde verschil en bijbehorende 95% betrouwbaarheids interval (95%BI) werd geschat. Daarnaast werd het verschil in RSV van de interesseperiode en de controleperiode berekend als relatief verschil uitgedrukt in percentages.

De statistische analyses werden uitgevoerd in IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY:IBM Corp. Grafieken werden gemaakt in GraphPad Prism version 5.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego California USA.

## Resultaten en discussie

### Wereld Trombose Dag jaren

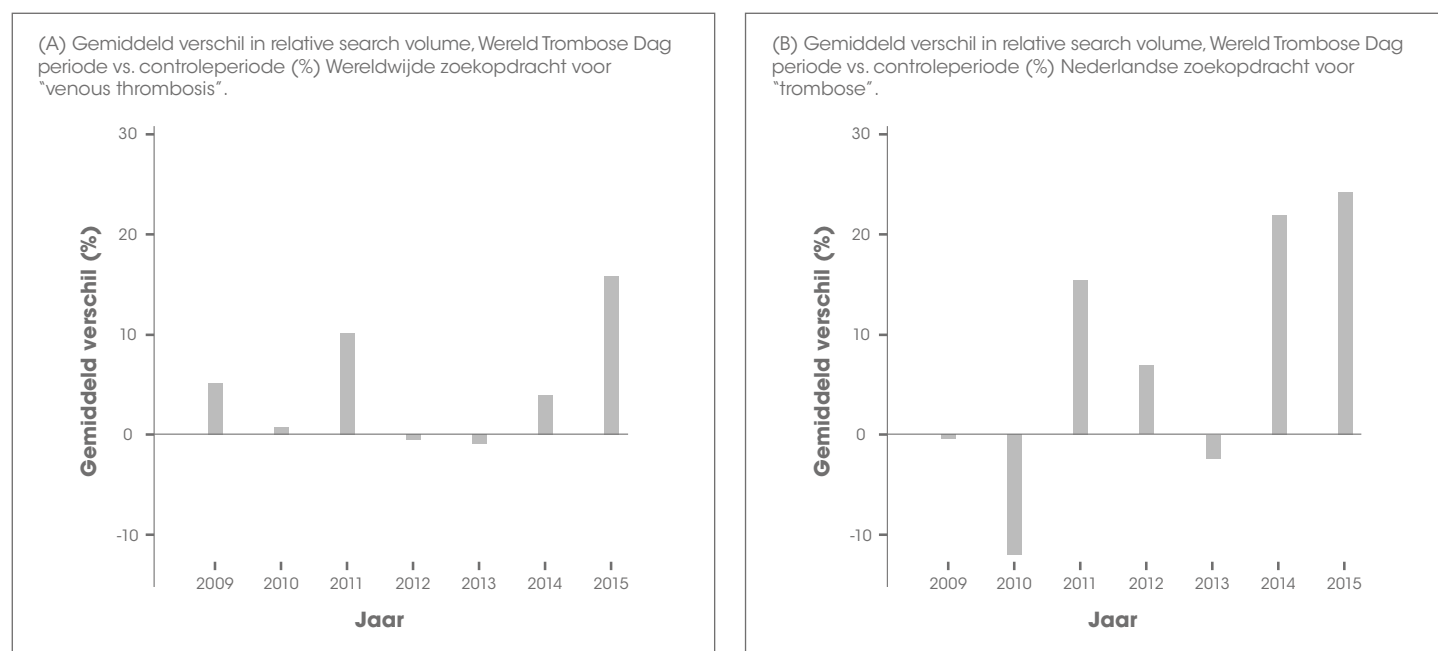
De absolute RSV waarden en het gemiddelde verschil in RSV voor de periode van interesse (vier weken rondom Wereld Trombose Dag) en de controleweken (overige weken van het jaar) voor 2009 tot en met 2015 voor de wereldwijde zoekopdracht ("venous thrombosis") en Nederlandse zoekopdracht ("trombose") zijn weergegeven in **Tabel 1**. Voor de wereldwijde zoekopdracht was er een gemiddelde toename in het RSV van 2,9 (95%BI -8,2;14,1) in 2014, deze toename was groter in 2015, namelijk 10,5 (95%BI 0,4;20,5). Voor de Nederlandse zoekopdracht was dit verschil in RSV 15,3 (95%BI 4,7;25,8) in 2014 en 15,9 (95%BI 7,8;24,1) in 2015. In **Figuur 1** zijn deze gemiddelde verschillen uitgedrukt in percentages. Dit kwam overeen met een relatieve toename in RSV van 3,9% in 2014 en 13,9% in 2015 voor de wereldwijde zoekopdracht. Voor de Nederlandse zoekopdracht kwam dit overeen met een toename in RSV van 21,9% in 2014 en een toename van 23,3% in 2015. Voor zowel de wereldwijde zoekopdracht als de Nederlandse zoekopdracht was het gemiddelde RSV groter in de Wereld Trombose Dag periode dan in de controleperiode. Daarnaast was zowel voor de wereldwijde als Nederlandse zoekopdracht het geobserveerde verschil groter in 2015 dan 2014. Dit komt overeen met het officiële impact rapport van Wereld Trombose Dag, waarin het bereik 170% ten opzicht van 2014 werd geschat.<sup>8</sup>

**Tabel 1. Gemiddeld verschil in RSV tussen de periode van interesse en controle periode, uitgedrukt als gemiddeld verschil met 95% betrouwbaarheidsinterval. De resultaten worden getoond voor zowel de "venous thrombosis" zoekopdracht wereldwijde als "trombose" zoekopdracht in Nederland voor de jaren 2009 tot en met 2015.**

Jaar	Gemiddeld RSV, 4 weken rondom WTD, interesse periode	Gemiddeld RSV, overige (48) weken van het jaar, controle periode	Gemiddeld verschil in RSV (95%, BI)
"Venous thrombosis" zoekopdrachten op Google Search wereldwijd			
2009	76,8	72,9	3,9 (-11,3;19,0)
2010	72,5	72,1	0,4 (-12,9;13,7)
2011	74,0	67,3	6,7 (-6,6;20,0)
2012	45,3	45,7	-0,5 (-11,1;10,1)
2013	75,3	75,6	-0,4 (-12,0;11,2)
2014 (WTD)	79,3	76,3	2,9 (-8,2;14,1)
2015 (WTD)	86,3	75,8	10,5
"Trombose" zoekopdrachten op Google Search in Nederland			
2009	69,5	70,0	-0,5 (-14,6;13,6)
2010	55,5	64,3	-8,8 (-20,8;3,2)
2011	79,5	69,1	10,4 (-2,2;23,0)
2012	76,3	71,6	4,7 (-5,0;14,3)
2013	41,5	43,0	-1,5 (-13,5;10,5)
2014 (WTD)	85,3	70,0	15,3 (4,7;25,8)
2015 (WTD)	84,0	68,1	15,9 (7,8;24,1)

RSV; relative search volume, WTD: Wereld Trombose Dag, die gehouden werd op 13 oktober in 2014 en 2015

**Figuur 1.** De grafieken laten het gemiddelde verschil in relative search volume zien tussen de Wereld Trombose Dag periode en de controleperiode voor elk jaar apart, uitgedrukt in percentages. De linker grafiek (A) betreft de wereldwijde zoekopdracht en de rechter grafiek (B) de Nederlandse zoekopdracht. Het figuur is een met toestemming van John Wiley and Sons Publisher aangepaste versie van de oorspronkelijke publicatie



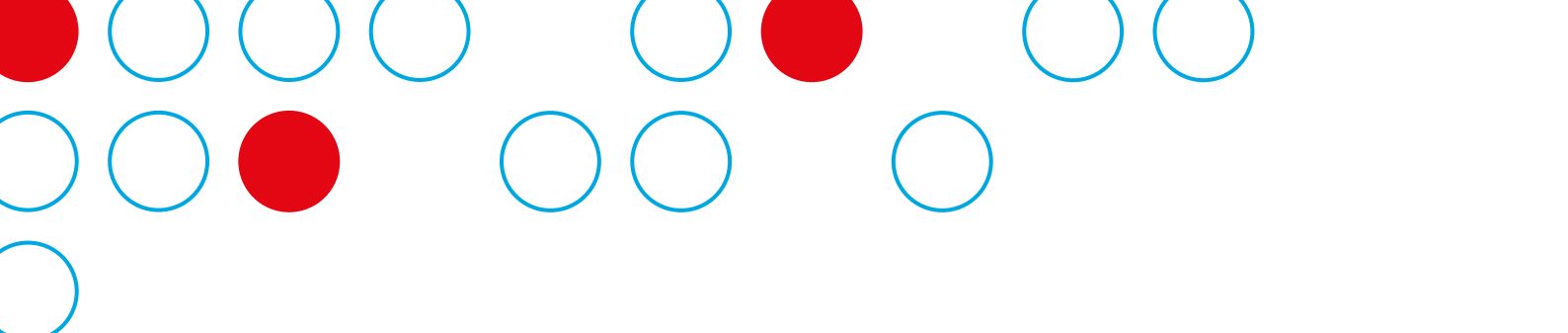
### Controlejaren

In de controlejaren (d.w.z. de jaren waarin Wereld Trombose Dag nog niet gehouden werd) waren er geen duidelijke verschillen tussen de periode van interesse- en de controleperiodes, behalve in 2011, voor zowel de wereldwijde (gemiddeld verschil 6,7 [95%BI -6,6;20,0]) als Nederlandse (gemiddeld verschil 10,4 [95%BI -2,2;23,0]). Bij het bestuderen van het internet, om een mogelijke oorzaak van deze stijging in "venous thrombosis"/ "trombose" zoekopdrachten in deze periode te vinden, observeerden wij dat in September 2011 het Committee for Medical Products for Human Use of the European Medicines Agency (EMA) twee nieuwe indicaties voor rivaroxaban aannam: ten eerste de behandeling van een eerste diep veneuze trombose en longembolie en preventie van een recidief veneuze trombose en longembolie bij volwassenen. Ten tweede de preventie van cardiovasculaire accidenten en systemische embolieën bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren met daarnaast één of meer risicofactoren.<sup>9</sup> Bijkomend werd in augustus 2011 dabigatran geregistreerd in Europa voor preventie van cardiovasculaire accidenten en systemisch embolieën bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren.<sup>10</sup> Daarna begonnen de onderhandelingen voor de vergoedingsprocedures door verzekeraars door geheel Europa. Deze gebeurtenissen zouden mogelijk de geobser-

veerde toename in het gemiddeld aantal zoekopdrachten naar "venous thrombosis" en "trombose" in de Wereld Trombose Dag periode in 2011 kunnen verklaren. Een andere mogelijkheid is dat deze observatie berust op toeval. Kortom, in de controlejaren (d.w.z. toen Wereld Trombose Dag nog niet gehouden werd), met uitzondering van 2011, was er geen verschil tussen de Wereld Trombose Dag periode en de controleperiode. Dit versterkt onze aanname dat de geobserveerde toename in RSV rondom Wereld Trombose Dag in 2014 en 2015 toegeschreven kan worden aan de impact van Wereld Trombose Dag en dat de grootte van de associatie vergelijkbaar is met de registratie van twee nieuwe antistollingsmiddelen in Europa.

Een aantal limitaties dient genoemd te worden. Ten eerste, de term "venous thrombosis" wordt alleen in Engelstalige landen gebruikt, in niet-Engelstalige landen zal vaak een vertaling van de term gebruikt worden. Daarnaast wordt in Engelstalige landen "thrombosis" ook gebruikt om te verwijzen naar arteriële trombose, dit kan de resultaten hebben beïnvloed. Dit zou mogelijk kunnen resulteren in een verdunning van het effect voor de wereldwijde zoekopdracht. Om hier rekening mee te houden hebben we de studie ook alleen in Nederland uitgevoerd, met de Nederlandse term voor trombose. In Nederland wordt "trombose" zelden gebruikt in context van





arteriële trombose en vaak alleen door experts in het vakgebied. Daarom verwachten we geen invloed van nieuws of interesse in arteriële trombose op de Nederlandse zoekopdracht. Dit zou ook het verschil in grootte van het effect tussen de wereldwijde en Nederlandse zoekopdracht kunnen verklaren. In deze studie hebben we de termen "venous thrombosis" en "trombose" gebruikt omdat we vermoeden dat deze het vaakst gebruikt worden door het algemene publiek. We hebben in deze studie geen andere veelgebruikte termen voor "venous thrombosis" en "trombose" bestudeerd voor zowel Engels als niet-Engelstalige landen om te onderzoeken of deze ook geassocieerd zijn met een toename in digitaal zoekgedrag rondom Wereld Trombose Dag.

Een andere limitatie die genoemd dient te worden is dat alleen relatieve zoekgegevens gebruikt konden worden. Dit betekent dat andere impulsen om te zoeken naar veneuze trombose de relatieve impact gemeten met Google Trends konden beïnvloeden. Bijvoorbeeld het nieuws rondom de ziekenhuisopname van tennisster Serena Williams vanwege een longembolie gaf een groot aantal zoekopdrachten naar veneuze trombose.<sup>11</sup> Dergelijk nieuws in hetzelfde jaar van Wereld Trombose Dag zou de geobserveerde relatieve impact van Wereld Trombose Dag verminderen (ondanks dat het absoluut aantal zoekopdrachten groot is). Een laatste limitatie is dat het exacte protocol (zoals bijvoorbeeld updates of aanpassingen in algoritmes) die gebruikt worden voor de datalevering van Google Trends niet openbaar is, daarom kunnen de gegevens die verkregen worden van Google Trends marginaal verschillen afhankelijk van de dag van downloaden.

Onze bevindingen suggereren dat Wereld Trombose Dag een impact heeft op het publieke bewustzijn dat geobjectiveerd kon worden aan de hand van Google Trends. Dit doet op zijn minst vermoeden dat Wereld Trombose Dag de kennis vergroot door middel van digitaal zoekgedrag naar veneuze trombose door het publiek dat toegang heeft tot het internet. Daarnaast tonen onze resultaten dat organisatoren van gezondheidscampagnes zoals Wereld Trombose Dag op een makkelijke en gratis manier aanwijzingen van de impact kunnen krijgen door internet data te gebruiken. De komende jaren kunnen andere studies de geobserveerde associatie verder onderzoeken door toekomstige Wereld Trombose Dag jaren te vergelijken met controlejaren (voor 2014). Concluderend, in 2014 en 2015 was Wereld Trombose Dag geassocieerd met een toename in het digitaal zoekgedrag naar veneuze trombose.

### Nawoord

L.J.J. Scheres is arts-onderzoeker en wordt ondersteund door de Nederlandse Hartstichting, CREW consortium (2013T083). ●

### Referenties

1. Rosendaal FR, Raskob GE. On World Thrombosis Day. *Lancet* 2014; 384: 1653-4.
2. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM et al. Global public awareness of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2015; 13: 1365-71.
3. Grilli R, Ramsay C, Minozzi S. Mass media interventions: effects on health services utilisation. *The Cochrane database of systematic reviews* 2002; (1): Cd000389.
4. Ginsberg J, Mohebbi MH, Patel RS et al. Detecting influenza epidemics using search engine query data. *Nature* 2009; 457: 1012-4.
5. Nuti SV, Wayda B, Ranasinghe I, et al. The use of google trends in health care research: a systematic review. *PLoS one* 2014; 9: e109583.
6. Choi H, Varian H. Predicting the Present with Google Trends. *Google Research Blog* 2009.
7. Google Support. Google Trends Help. 2016. <https://support.google.com/trends#topic=6248052> (accessed 11-08-2016).
8. World Thrombosis Day. World Thrombosis Day impact report 2015. 2015. <http://www.worldthrombosisday.org/2015-wtd-impact-infographic/>.
9. European Medicines Agency. Xarelto (rivaroxaban) 2011.
10. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank. [www.cbg-med.nl](http://www.cbg-med.nl).
11. ABC News. Serena Williams Hospitalized After Pulmonary Embolism. In: Moisse K, ed. <http://abcnews.go.com/Health/Wellness/serena-williams-hospitalized-pulmonary-embolism/story?id=13036965>, 2011.



# Q&A FNT



Onder de titel 'Q&A FNT' verschijnt vanaf deze editie een nieuwe rubriek in dit blad waarin vragen van leden van de FNT worden behandeld. Het gaat om vragen die vanuit de leden zijn gesteld aan de Commissie Standaardisering (bijv. over 'De kunst van het doseren') of aan de Commissie Interacterende Medicatie. Als een van de commissies denkt dat een vraag voor een breder publiek dan alleen de individueel vragensteller interessant is dan kan zij de vraag en het antwoord langs deze weg aan de hele FNT bekend maken. We starten dit keer met een drietal vragen die zijn gesteld aan de Commissie Interacterende Medicatie.

Vanuit de Commissie Interacterende Medicatie  
Angelique van Holten en Bram Mertens

## Vraag 1

Van een aantal natuurpreparaten zoals cranberry's, granaat-appelsap, kurkuma of ginkgo melden trombosediensten incidenteel een mogelijk effect op de INR. Ook wordt soms door de producent aangegeven dat een interactie met vitamine K-antagonisten mogelijk is. Dergelijke natuurpreparaten worden door veel patiënten gebruikt. Waarom staan deze niet opgenomen in de 'Standaard afhandeling cumarine-interacties'?

### Antwoord 1

Er is weinig goed onderzoek beschikbaar over de wisselwerking tussen natuurpreparaten en vitamine K-antagonisten. Hierdoor is het niet mogelijk een betrouwbare en actuele lijst bij te houden met de interacties tussen natuurpreparaten en vitamine K-antagonisten. Een tweede probleem is dat natuurpreparaten vaak via het internet of de drogist en minder in de apotheek worden gekocht. Hierdoor is het niet mogelijk een goed functionerend bewakingssysteem op te zetten, zoals dat wel voor geregistreerde geneesmiddelen is gebeurd. De patiënt wordt geadviseerd het gebruik van natuurpreparaten e.d. te melden bij de trombosedienst. Mocht tijdens het gelijktijdig gebruik de INR veranderen, dan kan de trombosedienst de

behandeling bijsturen. Er is momenteel geen reden voor een vervroegde controle. Om inzicht te krijgen in een mogelijk effect van natuurpreparaten is het van belang een melding te maken bij het Lareb.

## Vraag 2

Bij zoeken in de FNT database met het trefwoord "pantoprazol" wordt verwezen naar "antibiotica". Is pantoprazol dan een interacterend geneesmiddel behorend tot de antibiotica? In de Standaard (pdf) komt pantoprazol niet voor in het register, maar wel in de tekst onder "Esomeprazol".

### Antwoord 2

Bij het zoeken op trefwoord wordt verwezen naar de vaste combinatiepreparaten van amoxicilline, claritromycine (beide antibiotica) met pantoprazol. De interactie betreft de antibiotica en niet de pantoprazol (protonpompremmer), daarom de verwijzing naar de antibioticum pagina.

Pantoprazol, lanzoprazol en rabeprazol, zijn in de Standaard opgenomen in de toelichtende tekst bij (es)omeprazol omdat ze tot dezelfde geneesmiddelgroep behoren maar juist niet het interacterend effect hebben dat (es)omeprazol heeft.

## Vraag 3

Aan calciumpreparaten wordt nu, behalve vitamine D, soms ook vitamine K toegevoegd. Voor het doseren is het van belang op de hoogte te zijn van het gebruik van deze combinatiepreparaten. Kunnen deze preparaten gemeld worden via de apotheek?

### Antwoord 3

De combinatie calcium/vit D/vit K (voor de indicatie osteoporose) gaat al langere tijd mee en wordt vooral bij drogisten of via internet gekocht. Het zijn zogenaamde warenwetproducten die niet in het geneesmiddelregister zijn opgenomen. Bewaking door apothekers - en melding aan trombosediensten - is niet mogelijk. De trombosedienst dient patiënten (met enige regelmaat) over het ongewenste gebruik van dit soort preparaten te informeren. Via navraag bij hercontrole kan het gebruik zoveel mogelijk worden gesignaleerd. ●

## Samenvattingen presentaties Applicatiecursus en Nascholingsdag 2017



Op 8 april 2017 vonden in Apeldoorn gelijktijdig de jaarlijkse landelijke Nascholingsdag en de Applicatiecursus plaats. Op de volgende pagina's treft u van een aantal van de voordrachten een korte samenvatting aan. Alle presentaties zijn te vinden 'achter de inlog' op de FNT-website.

## Antistollingszorg in de toekomst. Waar halen we ons pensioen?

**Hugo ten Cate,**  
voorzitter Federatie van Nederlandse Trombosediensten

### Waar staan we nu? Een voorbeeld.

Ik neem u mee naar een relatief kleine, nog zelfstandige trombosedienst, in Maastricht, met ongeveer 4.700 patiënten. Sinds dit jaar zien we een afname in het aantal patiënten (ongeveer 10%), die is toe te schrijven aan een sterke toename in start met directe orale anticoagulantia (DOACs) in onze regio. Voor het bestuur van onze stichting is dit aanleiding nu vaart te zetten achter de integratie met het academisch ziekenhuis, zodoende een ziekenhuistrombosedienst vormend.

Dit beeld is illustratief voor de Nederlandse situatie waar een kentering gaande is in de wijze van antistolling. Echter, de laatste jaren werden ook gekenschetst door een aantal andere zaken die van grote invloed zijn op het functioneren

van trombosediensten: 1) het verdere streven naar autonomie van de patiënten middels meer regie: zelfmeten en zelfmanagement. 2) het stimuleren van zorg op maat via "Near patient testing"; 3) het verder stimuleren van kwaliteit via ISO accreditatie als instrument. 4) het innoveren van onze zorg, bijvoorbeeld met de vingerprik ter vervanging van de venapunctie in een aantal diensten; en 5) tenslotte, het bevorderen en faciliteren van onderzoek vanuit de FNT.

### Wat haalde alles overhoop?

Een belangrijke aanstichter van onrust was het zogenaamde Harm rapport dat vaststelde op basis van onderzoek naar vermijdbare oorzaken van ziekenhuisopnames dat anti-trombotica de belangrijkste factor waren in ziekenhuisopnames wegens bloedingen uit het maag-darmstelsel. Op grond hiervan werd door de inspectie (IGZ) een aantal maatregelen aanbevolen teneinde de kwaliteit van de "keten" van

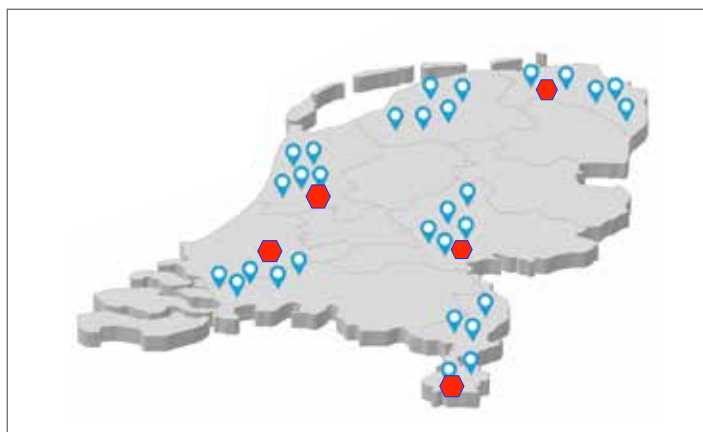


antistollingszorg beter op orde te krijgen. Dit resulteerde in het document Landelijke Standaard Keten Antistolling (LSKA).

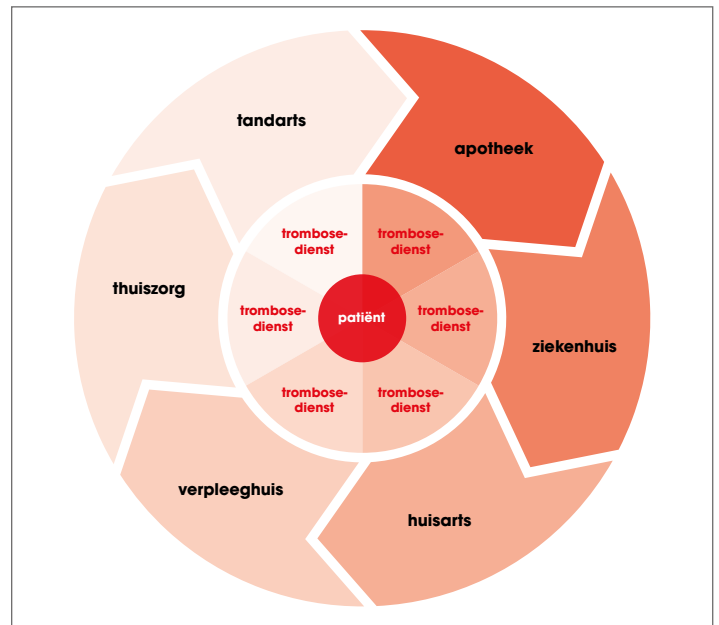
Daarnaast zorgde de toenemende introductie van de DOACs voor een kentering in de instroom van patiënten op een vitamine K-antagonist (VKA). Aanvankelijk betrof het vooral gebruik van een DOAC in patiënten met atriumfibrilleren (AF), maar de nieuwe richtlijn Antitrombotisch beleid bepaalde dat ook veneuze trombo-embolie (VTE) bij voorkeur behandeld moet worden met DOACs. Daarnaast mogen nu ook huisartsen deze nieuwe middelen voorschrijven. Hiermee dreigt nu het "hek van de DOAC dam" te raken en inderdaad is een vrij snelle uitrol van DOACs voor de belangrijkste indicaties AF en VTE zichtbaar. Onze projectie is dat rond 2018 het totaal aantal patiënten op een VKA in Nederland zal zijn gedaald naar het niveau van rond 2006, ongeveer 330.000 patiënten.

### Het huidige landschap en de toekomst

Gezien deze ontwikkelingen is het hard nodig te komen tot een verdere bundeling van krachten, waarbij fusies of andere vormen van samenwerking van trombosediensten wordt nagestreefd (opschaling). In de visienota Toekomstscenario 2013 beschreven we dit proces van reorganisatie, dat nu volop gaande is. Een van de ontwikkelingen is om de traditionele TD te hervormen in de richting van een Antistollingscentrum, waarbij de verschillende ketenpartners veel intensiever samenwerken ter bevordering van een kwalitatieve goede zorg. In onze recente notitie "Antistollingszorg verandert, trombosediensten in beweging" werken we deze gedachten verder uit. Belangrijk is dat we komen tot een veel intensievere samenwerking met al onze ketenpartners. Dit moet zowel lokaal (Regiotafel, zieken-



Bij de vormgeving van regionale antistollingscentra wordt de samenwerking gezocht tussen trombosedienst, ziekenhuis, apothekers, tandartsen, zorginstellingen en thuiszorg en wordt deze samenwerking in een lokaal of regionaal model vertaald



huis) alsook regionaal gebeuren. Regionale samenwerking is verplicht gesteld in het LSKA versie 2, die met name de inrichting van regionale antitrombotica-zorg (inclusief trombocyten aggregatie remmers) bepleit, daarbij ondersteund door een Expertise Centrum, bv een academisch ziekenhuis. De rol die de TD in deze regionale herinrichting kan spelen werd eerder door het Nivel onderzocht en beschreven in het rapport mbt implementatie van deze zorg aan de hand van twee regionale voorbeelden: Groningen en Nijmegen/Zwolle.

### Regionale inrichting: voorbeeld Limburg

Ik eindig met een voorbeeld uit onze regio, Limburg. In kader van het samenwerkingsverband STOL proberen we vanuit de trombosediensten in Limburg een bundeling van krachten, zeker ook met onze partners in de regio, te realiseren. Een coöperatie is hierbij een mogelijk model. Gezamenlijk, ook met de betrokken ziekenhuizen, delen we protocollen, zullen we nagaan of we op backoffice niveau verder kunnen samenwerken en organiseren we tweejaarlijkse nascholing en complicatiebesprekingen. Dat de eerste lijn hierbij moet aansluiten is uiteraard een voorwaarde gezien ook het belang dat gehecht wordt aan een meer prominente rol van de huisarts in de begeleiding van de patiënten op antistolling.

### Tenslotte

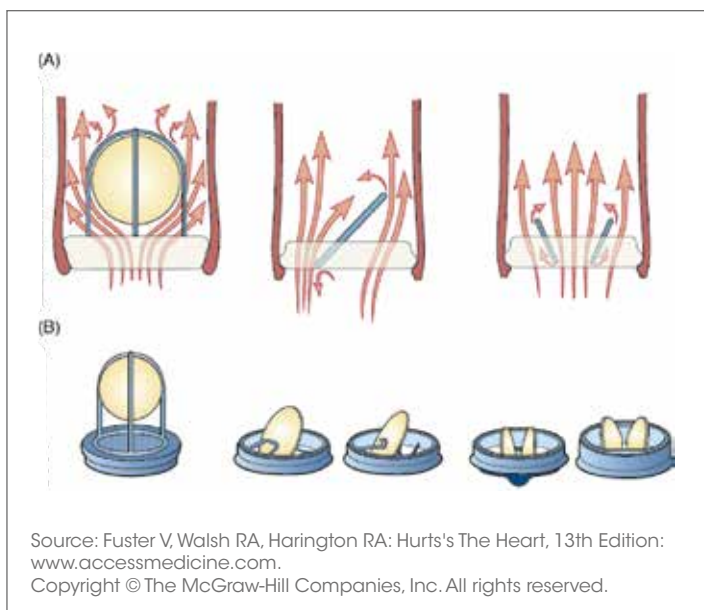
Het is verheugend dat we veel positieve reacties krijgen van onze omgeving (cardiologen, huisartsen, beroepsorganisaties) op deze bewegingen van de FNT. Meer dan vroeger lijken we een belangrijke partner te worden voor veel van onze collega's in de zorgketen. Ik roep u op dit moment te benutten om uw plaats in de regionale zorg, conform het LSKA 2 model, te bevestigen. Dit maakt ons sterker zodat we met meer zekerheid de toekomst tegemoet treden. ●

## Antistollingstherapie bij kunsthartkleppen

Anne de Veer, arts-onderzoeker cardiologie,  
St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Wanneer iemand een ernstig lekkende of vernauwde hartklep heeft, is het meestal noodzakelijk deze te vervangen of te repareren. Bij jonge patiënten die een hartklepoperatie moeten ondergaan, worden vaak mechanische hartklepprothesen geïmplant, omdat deze zeer duurzaam zijn en levenslang mee gaan. Een nadeel van een mechanische hartklepprothese ten opzichte van een biologische hartklepprothese is dat er een levenslange indicatie is voor behandeling met orale anticoagulantia ter preventie van trombo-embolische complicaties. Er kan zich namelijk een trombus (bloedpropje) op de kunsthartklep vormen, omdat het bloed de neiging heeft te stollen op lichaamsvreemd materiaal zoals zo'n kunsthartklep. Wanneer deze trombus in de bloedsomloop terecht komt, kan het richting de hersenen emboliseren en daar een herseninfarct, ook wel beroerte genoemd, veroorzaken. Vitamine K-antagonisten zijn orale anticoagulantia die ervoor zorgen dat het bloed minder goed stolt; hiermee wordt de vorming van een trombus voorkomen. Optimale instelling van de INR is van groot belang om zowel het optreden van trombo-embolische events als bloedingen tot een minimum te beperken.

### Bloedstroom door de verschillende kleppen



Sinds een paar jaar worden DOAC's (directe orale anticoagulantia) voorgeschreven bij patiënten met hartritmestoornissen ter preventie van beroertes. Echter, uit wetenschappelijk onderzoek (RE-ALIGN trial) blijkt dat de DOAC dabigatran niet geschikt is ter preventie van deze trombotische events bij patiënten met mechanische hartklepprothesen. Deze groep patiënten zullen om deze reden een vitamine K-antagonist blijven gebruiken en dus is INR-controle via de trombosedienst noodzakelijk voor hen. Zo'n 6% van de totale populatie onder behandeling van de trombosedienst gebruikt een vitamine K-antagonist vanwege een mechanische hartklepprothese. ●

### Kunstklemmen en NOACs

- Geen studies met NOACs vs VKA voor biologische kunstklemmen
- Dabigatran vs VKA bestudeerd voor mechanische kleppen:
  - RE-ALIGN studie
  - Studie vroegtijdig gestopt om veiligheidsredenen:
    - Bloedingen
    - Thrombotische events
- NOACs gecontra-indiceerd bij mechanische kunstklemmen!

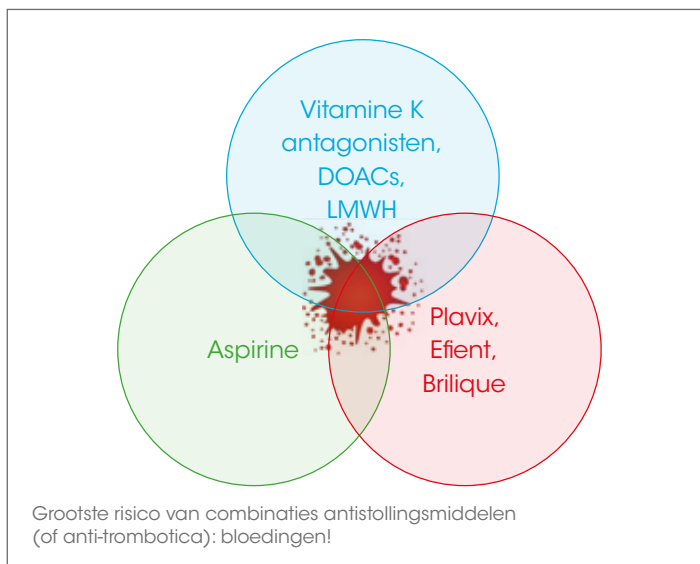
### RE-ALIGN studie

	Dabigatran (n=160)	Warfarin (n=89)
Death	1 (0.6%)	2 (2.2%)
Stroke	8 (5.0%)	0 (0%)
Systemic embolism event (SEE)	0	0
Transient ischemic attack (TIA)	2 (1.3%)	2 (2.2%)
Valve thrombosis (VT)	4 (2.5%)	0
Myocardial infarction (MI)	3 (1.9%)	0
Composite of events: Death/stroke/SEE/TIA/VT/MI	16 (10.0%)	4 (4.5%)
Major bleeding	6 (3.8%)	1 (1.1%)
Major bleeding in pericardial location	5 (3.1%)	0
Any bleeding	36 (22.5%)	12 (13.5%)

## Dubbel en triple therapie: waarom, wanneer, wat zijn de risico's?

Auteur: Minka Vries, arts-onderzoeker Maastricht Universitair Medisch Centrum

### Wat is dubbel/triple therapie?



Als er twee of drie antitrombotische geneesmiddelen met elkaar worden gecombineerd, is er sprake van dubbel of triple therapie. Vaak worden geneesmiddelen die de plasmatische stolling remmen (vitamine K-antagonisten, DOAC's) gecombineerd met bloedplaatjesremmers (salicylaten, clopidogrel).

Waarom zijn er verschillende soorten antitrombotica? Grofweg zijn er twee typen trombose: veneuze en arteriële trombose. Bij

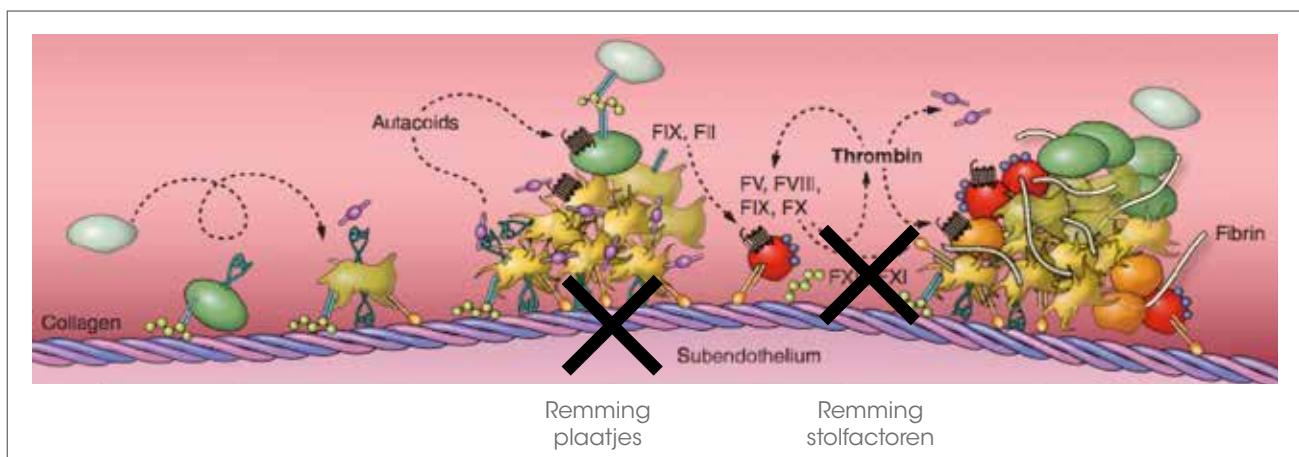
het ontstaan van veneuze trombose (trombosebeen, longembolie) zijn vooral de plasmatische stoffactoren belangrijk, terwijl bij arteriële trombose (hartinfarct, herseninfarct) de bloedplaatjes een grotere rol blijken te spelen. Afhankelijk van welk type trombose er is opgetreden, wordt een patiënt behandeld met stoffactorremmers of plaatjesremmers.

Wanneer worden patiënten met dubbel of triple therapie behandeld? Als patiënten zowel een veneuze als een arteriële trombose hebben gehad, krijgen ze vaak tijdelijk een combinatie van stoffactorremmers en plaatjesremmers. Een andere veelvoorkomende vorm van dubbel therapie is de combinatie van twee plaatjesremmers na een hartinfarct.

Wat is het grootste risico van het gebruik van dubbel of triple therapie? Het optreden van bloedingen! Een grote bloeding kan leiden tot ziekenhuisopname, bloedtransfusies, blijvende invaliditeit en zelfs sterfte. Bij dubbel of tripletherapie ligt de jaarlijkse kans op een grote bloeding rond de 10%. Vooral oudere patiënten met aandoeningen zoals nierfalen, hoge bloeddruk en diabetes mellitus hebben een hoog risico.

Hoe kan de trombosedienst helpen? Bij patiënten met dubbel of triple therapie is het van belang om de INR strikt onder de bovenwaarde van de therapeutische range te houden, actief te vragen naar bloedingsproblemen en compliantie, maar ook na te gaan of er nog een indicatie bestaat voor dubbel of triple therapie. Het komt weinig voor dat een patiënt langer dan één jaar een indicatie heeft voor dubbel of triple therapie. ●

### Waarom krijgen patiënten dubbel/triple therapie?



## Applicatiecursus

# De oudere patiënt met antistolling

J.H.A. van Miert, arts-onderzoeker Universitair Medisch Centrum Groningen

Het aantal ouderen groeit en het aantal ouderen met antistolling groeit mee. Geen wonder dus dat er steeds meer aandacht komt voor de oudere patiënt met antistolling. Tijdens mijn presentatie bespraken we de kwaliteit van leven van ouderen met antistolling en de kwaliteit van hun behandeling.

Eerder onderzoek van Hilde Kooistra<sup>1</sup> liet al zien dat patiënten geen afname van hun kwaliteit van leven ervoeren wanneer ze begonnen met vitamine K-antagonisten. Over het algemeen zijn patiënten tevreden en vinden ze de behandeling erg gemakkelijk. Ouderen waarderen het behandelgemak nog sterker dan jongeren.

Een optimale behandeling met antistolling beschermt tegen trombose zonder bloedingscomplicaties te veroorzaken. De kans op bloedingen loopt op met de leeftijd maar het tromboserisico ook. De behandeling moet daarom optimaal gemonitord worden. Een hoge tijd in de therapeutische range (TTR) zorgt voor minder complicaties. De variabiliteit van de INR's heeft ook invloed, maar dit is nog minder goed onderzocht. Eerder onderzoek<sup>2</sup> liet zien dat de TTR daalt bij een hogere leeftijd en de variabiliteit stijgt. Mogelijk is dat laatste het gevolg van de dosering per hele milligram acenocoumarol en zou dit dalen bij preciezer doseren per halve milligram. Dit zal binnenkort onderzocht worden. We zullen jullie op de hoogte houden van de resultaten! ●

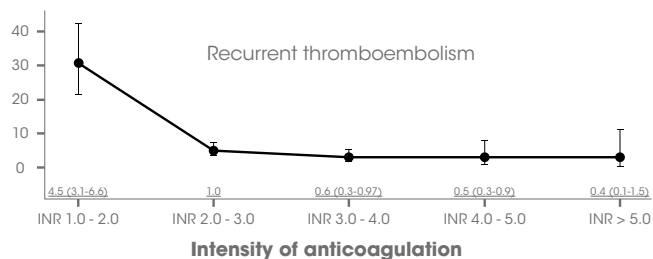


1. Kooistra HAM, Piersma-Wichers M, Kluin-Nelemans HC, et al. Impact of Vitamin K Antagonists on Quality of Life in a Prospective Cohort of 807 Atrial Fibrillation Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;4:388-94.
2. Kooistra HAM, Calf AH, Piersma-Wichers M, et al. Risk of Bleeding and Thrombosis in Patients 70 Years Or Older Using Vitamin K Antagonists. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1176-1183

## Kwaliteit van antistolling

### Wat willen we wel?

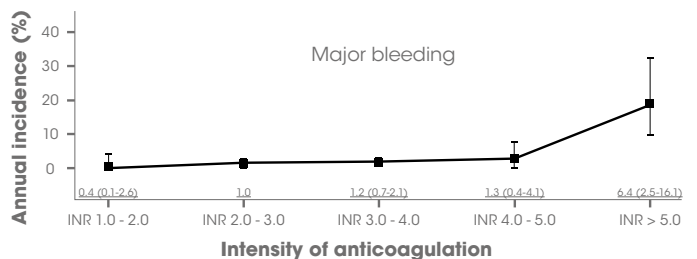
- Bescherming tegen trombose



Veeger NJGM, et al. *Br J Haematol*. 2005;128(4):513-9.

### Wat willen we niet?

- Bloedingen



## Applicatiecursus

# POT-(K)CAST studie: Prevention of Thrombosis after Knee arthroscopy or CAST immobilization

Namens de POT-(K)CAST studiegroep, Banne Nemeth, arts-onderzoeker Leids Universitair Medisch Centrum

Het was tot voor kort onduidelijk of tromboseprofylaxe effectief is om een symptomatische veneuze trombose (diep veneuze trombose en/of een longembolie) te voorkomen bij patiënten na een knie arthroscopie of bij onderbeengips.

Banne Nemeth, arts-onderzoeker uit het LUMC, presenteerde de resultaten van de recent gepubliceerde POT-(K)CAST trial (N Engl J Med. 2017;76:515-25) die antwoord geeft op deze vraag. De POT-(K)CAST studiegroep voerde twee parallelle, open-label, gerandomiseerde trials uit (de POT-KAST trial in knie arthroscopie patiënten en de POT-CAST trial in onderbeengips patiënten) om de effectiviteit van tromboseprofylaxe voor deze twee indicaties te onderzoeken. In de POT-KAST trial werden patiënten gerandomiseerd naar acht dagen laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) versus geen profylaxe (controlearm), in de POT-CAST trial naar LMWH gedurende de gehele gipsimmobilisatie periode versus geen profylaxe (controlearm). Patiënten werden drie maanden gevolgd om te kijken of er een symptomatische veneuze trombose of een grote/klinisch relevante bloeding ontstond.

In beide trials werd aangetoond dat het geven van tromboseprofylaxe niet effectief is om symptomatisch veneuze trombose te voorkomen. In de POT-KAST trial kregen in de LMWH groep

5/731 (0,7%) patiënten een veneuze trombose versus 3/720 (0,4%) in de controlearm. In de POT-CAST trial ontwikkelden 10/719 (1,4%) patiënten in de LMWH arm een veneuze trombose versus 13/716 (1,8%) in de controle arm. De incidentie van trombose (alsmede de incidentie van bloedingen) was binnen beide trials niet significant verschillend tussen de LMWH en controle arm.

Wat betekenen deze resultaten nu voor de klinische praktijk? In het algemeen raden wij patiënten die een knie arthroscopie ondergaan, of patiënten met onderbeengips, af om tromboseprofylaxe te gebruiken. Toch ontwikkelen respectievelijk, 0,6% en 1,6% van alle patiënten na een knie arthroscopie of onderbeengips nog een veneuze trombose. Vervolgonderzoek zal antwoord moeten geven op de vraag hoe deze hoogrisicogroep te identificeren en welk profylaxebeleid vervolgens geïndiceerd is, bijvoorbeeld een langere of hogere dosering. Dit geldt tevens voor patiënten met een voorgeschiedenis van trombose die niet werden geïncludeerd in de trial. Wat vast staat is dat voor de volledige patiëntengroepen als geheel, het huidige profylaxe beleid niet effectief is. Het overgrote deel van alle patiënten hoeft daarom niet blootgesteld te worden aan risicovolle antistollingstherapie. ●



*Applicatiecursus*

## Van rangordetabel naar indicatietabel

Felix van der Meer, internist-vasculair geneeskundige LUMC, Trombosedienst Leiden



Voor het bepalen van de hoofdindicatie van de antistollingsbehandeling wordt sinds 2009 de toen opgestelde rangordetabel gebruikt. In deze tabel zijn de indicaties gerangschikt van de hoogste, de belangrijkste, indicatie naar de laagste, de minst belangrijke indicatie. Er wordt in deze tabel ook rekening gehouden met de behandelduur en de therapeutische ranges die bij de indicaties van toepassing zijn. Gebruik van de tabel is vooral belangrijk als iemand meerdere indicaties voor de antistollingsbehandeling heeft, bijvoorbeeld een trombosebeen en atriumfibrilleren. Met behulp van de tabel kan dan de belangrijkste, de hoofdindicatie worden bepaald.

Er is de laatste jaren een aantal veranderingen geweest die aanpassing van de tabel nodig maken. Zo zijn met ingang van januari 2016 de therapeutische ranges naar beneden bijgesteld en er is in 2016 een nieuwe Nederlandse richtlijn Antitrombotisch Beleid gepubliceerd. Ook zijn er nieuwe versies van belangrijke internationale richtlijnen verschenen, zoals die van de ACCP (American College of Chest Physicians) en de ESC (European

Society of Cardiology). Hiermee zijn de diverse indicaties voor antistollingsbehandeling en de behandelduur veranderd. Ook zijn er indicaties vervallen. De Commissie Standaardisering Medisch Handelen van de FNT heeft de taak op zich genomen om een nieuwe tabel op te stellen.

De nieuwe indicatietabel is niet meer zozeer een rangordetabel maar een opsomming van de diverse indicaties met de de therapeutische ranges en de behandelduur erbij. Als er meerdere indicaties bij een patiënt aanwezig zijn dan wordt eerst de indicatie met de hoogste therapeutische range gekozen, dan de indicatie met de langste behandelduur en daarna geldt de alfabetische volgorde omdat de indicaties dan in feite gelijkwaardig zijn. Ook worden voor een aantal cardiale indicaties de geldende richtlijnen vermeld voor combinatiebehandeling met plaatjesaggregatieremmers (zoals acetylsalicylzuur, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, dipyridamol). De tabel is gepubliceerd in de "Kunst van het Doseren"<sup>1</sup> en besproken in de FNT ledenvergadering van november 2016.

Het is gebleken dat er bij de medewerkers van de trombose-diensten nog onduidelijkheid is over de nieuwe tabel. Bijvoorbeeld vraagt men zich af waar de tabel op is gebaseerd en of deze is afgestemd met de specialistenverenigingen. De commissie heeft de bestaande richtlijnen geraadpleegd en aan de hand daarvan de tabel opgesteld. De specialisten zijn niet apart benaderd, maar aangezien het de richtlijnen zijn van de specialisten zelf zijn zij impliciet akkoord. Ook is er op enkele plaatsen een verschil tussen de tabel en de richtlijn voor het overbruggingsbeleid bij ingrepen. Dit wordt veroorzaakt doordat de richtlijnen niet op alle punten met elkaar in overeenstemming zijn. Een belangrijk punt is ook dat het moeilijk is om voor de patiënten die al langere tijd met antistollingsmiddelen worden behandeld volgens een indicatie uit de oude rangordetabel de indicatie om te zetten naar één uit de nieuwe indicatietabel. Hiervoor ontbreekt bij de trombose dienst vaak de detailkennis

over het ziektebeeld van een patiënt. Dat betekent dat alle patiënten handmatig zouden moeten worden omgezet en dat heel vaak overleg gevoerd zou moeten worden met de verwijzer. Dat is in feite ondoenlijk. Het voorstel is daarom om alleen nieuw aangemelde patiënten volgens de nieuwe tabel in te delen en voor de oude patiënten de indicaties te laten zoals die nu zijn. Ada de Buijn van het bureau van de FNT heeft een omzettafel gemaakt waarin zowel de oude als de nieuwe indicaties overzichtelijk zijn opgenomen.

Omdat er nog onduidelijkheid blijft bestaan is besloten om een aparte bijeenkomst te organiseren over de nieuwe indicatietabel. ●

1 [www.fnt.nl/kwaliteit/de-kunst-van-het-doseren](http://www.fnt.nl/kwaliteit/de-kunst-van-het-doseren)

## Omzetten van oud naar nieuw - 2

Nr.	OUDE INDELING		VERWIJZINGSTABEL		NIEUWE INDELING			
	HOOFD INDICATIE	Sub-indicaties	Status	Oud	Nieuw	HOOFD GROEP	Sub-indicaties	Status
1	RUMPEL	a Mechanische hartklepprothes e, haagje-ro		1	a → 5	ATRIUMFIBILLEREN	a Druk 200 c11	
		b Mechanische hartklepprothes e met atriumfibrillen		1	b → 5		c	nieu
		c Mechanische hartklepprothes e, algemeen		1	c → 5		b	
2	CENTRALE IMBOLIE	a (isolé) cerebrale embolie		2	a → 4	BICHAAR/BIKLEPPROTHESE	a AF + (cerebrale embolie, of hartfalen of reumatische mitrale klepstenose	
		b cerebrale embolie bij atriumfibrillen		2	b → 3		b	nieu
3	ARTERIELE IMBOLIE	a (isolé) arteriële embolie		3	a → 2	BICHAAR/BIKLEPPROTHESE	c AF + systemische embolie tijdens antistolling	nieu
		b arteriële embolie bij atriumfibrillen		3	b → 2		b	nieu
4	CARDIOMYOPATHIE EN/OF ANDERE HARTAFZAKINGEN	a Cardiomyopathie	VERVALLEN	4	a	CARDIOMYOPATHIE BIJZONDERE GEVALLEN	a Cardiomyopathie + atriale trombus	
		b aneurysma cordis		4	b → 3		b	
		c cardiake trombus		4	c → 3	a	nieu	
		d cardiake tumor	VERVALLEN	4	d			
		e congenitale hartafwijking		4	e → 3		nieu	
5	SMALTE ARTERIELE SPATULIEN	a pulmonale hypertensie		5	a → 0	MECHANISCHE HARTKLEPPROTHESE	a Dyshogere cerebrale embolie tijdens Acetylsalicylzuur of Clopidogrel bij PFO of aneurysma atrium septum	nieu
		b atherosclerotische plaque erosie	VERVALLEN	5	b			
6	ATRIUMFIBILLEREN EN/OF RHYTHMESTOORNISSEN	a atriumfibrillen, algemeen		6	a → 1	MECHANISCHE HARTKLEPPROTHESE	a Mechanische hartklepprothes e oude generatie ongeacht positie	nieu
		b overige ritme/afleidingsstoornissen	VERVALLEN	6	b			



**FEDERATIE** VAN NEDERLANDSE  
TROMBOSEDIENTEN

## Colofon

Redactie: drs. A. Horikx, apotheker KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum ● Dr. M.J. Beinema MD PhD, medisch leider trombosedienst Deventer  
J. Biedermann, arts-onderzoeker Star-MDC en Erasmus MC ● Dr. R.W.L.M. Niessen, klinisch chemicus trombosedienst Medlon BV ● N.F.M. Groenewegen, directeur FNT  
Wetenschappelijk eindredacteur: Mw. dr. M.J.H.A. Kruip, internist-hematoloog Erasmus Medisch Centrum  
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten ● Rijnsburgerweg 10, 2333 AA LEIDEN  
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor het tijdschrift voor trombose en antistolling 2-2017 is vrijdag 7 juli 2017 ● ISSN: 1380-2232

---