



40e jaargang  
nummer 3, 2012

### Inhoudsopgave

#### Algemeen

- 41 De waarde van trombosediensten in Nederland  
41 *Introductie*  
42 *Begeleidende brief bij de position paper mei 2011*  
43 *De position paper mei 2011*  
57 Opening Trombose-expertisecentrum Maastricht

#### Medisch

- 58 Nierziekte en veneuze trombose

#### Accreditatie

- 61 Felicitaties voor trombosediensten te Lelystad en Maastricht

#### RELAC

- 62 Stabiliteit van bloedmonsters bij 10 °C en bij 37 °C voor PT/INR bepaling met Hepato Quick

#### Colofon

##### Redactie

dr. A.M.H.P. van den Besselaar, biochemicus  
drs. A. Horikx, apotheker  
mw. O.D.M. Paauwe-Insinger, voorzitter  
drs. M. Piersma-Wichers, internist

*Wetenschappelijk eindredacteur*  
dr. K. Hamulyak, internist

##### Redactieadres

Bureau Federatie van Nederlandse Trombosediensten  
Postbus 100, 2250 AC Voorschoten

*Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor Tromnibus 1-2013*  
15 februari 2013  
ISSN: 1380-2232

## De waarde van trombosediensten in Nederland

### Introductie

Karly Hamulyak, wetenschappelijk eindredacteur

**In dit nummer van Tromnibus extra aandacht voor de zogenaamde position paper van de FNT uit 2011, getiteld "Waarde van trombosediensten in Nederland" Dit document werd opgesteld in verband met de ontwikkeling, registratie en implementatie van de nieuwe orale antistollingsmiddelen (NOAC's) en de daarmee samenhangende discussie over het gebruik van vitamine K-antagonisten in de toekomst. Het stuk is indertijd bewust niet op grote schaal verspreid omdat de FNT de ingenomen standpunten eerst wilde voorleggen aan een aantal voor besluitvorming hierover belangrijke partners zoals politieke partijen, het college voor zorgverzekeringen (CVZ), de commissie farmaceutische hulp (CFH) en zorgverzekeraars Nederland.**

Nu dat daar allemaal bekend is, is het goed om de betreffende tekst ook bekend te maken bij alle medewerkers van onze trombosediensten, omdat op de werkvloer ook met grote regelmaat over dit onderwerp discussie wordt gevoerd en men dus op de hoogte moet zijn van de standpunten van de FNT:

aan de ene kant gaat het inderdaad om de hoge kwaliteit van de VKA behandeling in Nederland aan de andere kant om een aantal belangrijke kanttekeningen die nog steeds zijn te plaatsen bij de introductie van de nieuwe middelen.

De tekst uit 2011 geeft een uitstekende weergave van beide aspecten en is inhoudelijk grotendeels nog actueel en van kracht. Een mogelijk belangrijke wijziging ten opzichte van 2011 is het financiële aspect: in een persbericht d.d. 13 november 2012 heeft de minister van VWS bekend gemaakt

dat de NOAC's per 1 december 2012 ook worden vergoed voor preventie van cerebro vasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren zonder klepafwijkingen en dat zij hierover met de producenten van de NOAC's goede prijsafspraken heeft gemaakt. Bij het schrijven van deze introductie was hier nog geen aanvullende informatie beschikbaar.

Het is goed om hier ook te melden dat een aantal zaken uit de position paper inmiddels deels of al volledig is gerealiseerd, ter illustratie:

- het werkboek ketenontwikkeling antistollingsbehandeling, op basis waarvan trombosediensten regiotafels ontwikkelen en praktische afspraken maken met alle betrokken disciplines
- de FNT is actief aangesloten bij de landelijke stuurgroep medicatieoverdracht (voorloper EMD)
- reeds in 2009 is de FNT gestart met een grote Stuurgroep om knelpunten in de orale antistollingsbehandeling in kaart te brengen en oplossingen hiervoor met de koepels te bespreken.

Dit heeft geleid tot o.a. de notitie behandelaarschap, scholingsmodules (zie [www.fnt.nl](http://www.fnt.nl)) en de Landelijke Standaard Keten zorg Antistolling, deze standaard is inmiddels met het CBO afgerond zal naar verwachting op heel korte termijn goedgekeurd worden.

41

# Begeleidende brief bij de position paper mei 2011

## “De waarde van trombosediensten in Nederland”



### Huidige antistollingsbehandeling in Nederland en rol van de trombosedienst

In Nederland worden patiënten die een antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) ondergaan gecontroleerd en begeleid door de trombosedienst. De trombosedienst is het uniek gestructureerde Nederlandse instituut waar de hoge kwaliteit van de

behandeling met VKA in Nederland in vergelijking met de rest van Europa en de USA op berust.

Bij de behandeling met VKA is het noodzakelijk regelmatig de dosering van de medicatie aan te passen op geleide van de bloedstollingwaarde (INR) die met regelmaat wordt gecontroleerd door de medewerkers van de trombosedienst. De behandeling vraagt veel zorg en aandacht omdat het belangrijk is de mate van antistolling, uitgedrukt in INR, goed te reguleren en daarbij rekening te houden met veel factoren, bijvoorbeeld een dieetwijziging, andere en nieuw voorgeschreven medicatie of een bijkomende ziekte waardoor de behandeling kan ontregelen.

De medewerkers informeren bij elke bloedafname voor de INR-bepaling naar veranderingen en naar complicaties zoals bloedingen in de afgelopen periode. Daarnaast geven zij voorlichting, onder andere over het belang van regelmatige inname van de medicatie en ondersteunen zij daarmee de therapietrouw. Jaarlijks worden 385.000 patiënten door de trombosedienst gecontroleerd.

42

### Ontwikkelingen nabije toekomst

Recent is een aantal nieuwe antistollingsmiddelen ontwikkeld. Van deze middelen wordt verondersteld dat een vaste dosering toereikend is en regelmatig bloedonderzoek niet meer nodig is. In vergelijking met VKA worden deze middelen minder beïnvloed door voeding en treedt minder vaak interactie op met overige medicamenten. Voor de patiënten is dit een belangrijke ontwikkeling. In verschillende studies is de effectiviteit en veiligheid van de nieuwe medicatie aangetoond en de resultaten zijn vergelijkbaar met die van de behandeling met VKA.

### Bij deze ontwikkeling zijn echter ook een aantal belangrijke kanttekeningen te plaatsen:

- De studies zijn in verschillende landen naast Nederland uitgevoerd. Op grond van gegevens uit het gezamenlijk medisch jaarverslag van de Nederlandse trombosediensten blijken de huidige resultaten van de Nederlandse trombosediensten beter te zijn dan die van de met VKA behandelde controlegroep in een van de grootste studies (RE-LY studie). De verbeteringen uit de studie zijn daarom niet van toepassing in Nederland.

- Laboratoriumcontrole (stollingstest) van de nieuwe geneesmiddelen is wellicht niet nodig, maar ook niet mogelijk. Bij complicaties is de bijdrage van de antistollingsbehandeling daardoor niet te bepalen en behandeling wordt daarmee bemoeilijkt.
- Elk antistollingsmiddel brengt een verhoogd risico van bloeding met zich mee. In tegenstelling tot VKA zijn er voor de nieuwe generatie antistollingsmiddelen geen antidota (tegenmiddelen) voor handen. In geval van een ernstige bloeding of een spoedoperatie moet gebruik worden gemaakt van niet specifieke en doorgaans zeer dure middelen. Het resultaat zal niet altijd voorspelbaar (te meten) zijn.
- Het is vooralsnog onduidelijk wat de langetermijneffecten van de nieuwe medicatie zijn en welke patiënten wel of juist niet geschikte kandidaten voor deze middelen zullen zijn. Van één van de middelen is bekend dat ongeveer 10% van de patiënten bij gebruik maag-darm-bezwaren ontwikkelt.
- Een afname van de therapietrouw is in de loop van de tijd te verwachten door minder gestructureerde patiëntenbegeleiding dan nu door de trombosedienst en ook in de verrichte studies is gegeven. Dit leidt tot meer complicaties en daarmee tot extra kosten.
- Toepassing van de nieuwe antistollingsmiddelen zal op basis van het huidige prijspeil sterk kostenverhogend werken (€ 1643 per jaar/patiënt in vergelijking met € 250 per jaar/patiënt voor de huidige behandeling met VKA via de trombosedienst).

Gezien het bovenstaande pleit de FNT voor zorgvuldigheid bij de introductie van de nieuwe antistollingsmiddelen. Voorkomen moet worden dat, gehouden de hoge kwaliteit van behandeling met VKA in Nederland, de Nederlandse patiënt er op achteruit gaat! De deskundigheid en expertise van de medewerkers van de trombosedienst kunnen ook een belangrijke rol spelen ten behoeve van een effectieve en veilige introductie van de nieuwe middelen. Daarnaast is voor de patiënten voor wie de nieuwe middelen (nog) niet geïndiceerd zijn continuïteit van de begeleiding noodzakelijk. Tot slot is het belangrijk een ‘fall back scenario’ op de trombosedienst te hebben indien de nieuwe generatie antistollingsmiddelen in het individuele geval of in het algemeen niet aan de verwachting blijkt te voldoen.





## De position paper mei 2011

### Inhoudsopgave

Samenvatting	43
1. Inleiding	44
2. Trombosepatiënten in Nederland	45
3. Antistollingsbehandelingen in Nederland	46
4. Resultaten van huidige antistollingsbehandelingen	49
5. Kosten van huidige antistollingsbehandelingen	51
6. Nederlandse antistollingsbehandelingen in de toekomst	52
7. Conclusie	54

### Samenvatting

Trombosezorg is primair gericht op de behandeling en preventie van trombose met behulp van antistollingsmiddelen. In Nederland worden ruim 385.000 patiënten door trombosediensten begeleid. Een patiënt lijdt aan trombose wanneer zich een stolsel vormt in een bloedvat (een ader of een slagader) op een plaats en tijdstip waarop dat niet gewenst is. De trombus kan loslaten en elders een bloedvat afsluiten (embolie). Het grootste deel (211.000 patiënten) van de behandelgroep trombose wordt gevormd door patiënten met atriumfibrilleren, de meest voorkomende hartritmeaandoening. Atriumfibrilleren komt relatief veel voor bij oudere patiënten, die veelal aan meerdere aandoeningen lijden (co-morbiditeit), zoals hartfalen, hypertensie, diabetes mellitus, hartklepafwijkingen en/of ischemische hartziekten. Als gevolg van de vergrijzing wordt in de toekomst een verdere stijging van het aantal patiënten met atriumfibrilleren verwacht. Op basis van alleen demografische ontwikkelingen zal de toename tussen 2010 en 2020 circa 25% zijn.

#### INR als maat

De antistollingsbehandeling kenmerkt zich door het voortdurend zoeken naar een evenwicht tussen het voorkomen van trombose en het voorkomen van bloeding. Hiervoor worden geneesmiddelen, zogenaamde vitamine K-antagonisten (VKA) voorgeschreven. Het effect van het gebruik van VKA op de stolling wordt uitgedrukt in een INR-waarde. Deze zogenaamde 'International Normalized Ratio' geldt als maat voor de stollingsstatus. Is deze INR te laag dan neemt de kans op trombose toe, is deze te hoog dan neemt de kans op bloeding toe. Regelmatige controle van de INR is noodzakelijk, omdat een relatief smal zogenaamd 'streefgebied' bestaat tussen teveel en te weinig antistollingseffect. Het streefgebied is een range aan weerszijde van de optimale streefwaarde. In Nederland vervullen 58 trombosediensten een centrale rol bij het bepalen van de stollingsstatus van een trombosepatiënt en het op geleide hiervan doseren van de medicatie om ervoor te zorgen dat de INR-waarde van de patiënten binnen het streefgebied blijft. De in totaal 61 Nederlandse trombosediensten (inclusief één in Curaçao en twee vestigingen in Spanje) zijn verenigd in de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT).

#### Antistollingsbehandeling in Nederland op een hoog niveau tegen lage kosten

Mede dankzij de unieke structuur van de Nederlandse trombosediensten bevindt de antistollingsbehandeling in Nederland zich op een hoog kwaliteitsniveau. Een indicatie voor de kwaliteit is het percentage patiënten met een INR binnen de therapeutische range. Dit percentage is in Nederland, in vergelijking met landen zonder gespecialiseerde trombosediensten, ongeveer 10% hoger. Met name het risico op trombo-embolieën ligt door de Nederlandse antistollingsbehandeling lager ten opzichte van andere landen. Zo is het risico voor patiënten met atriumfibrilleren in Nederland, in vergelijking met de dagelijkse praktijk in de Verenigde Staten, naar schatting 25% lager. Dergelijke trombo-embolieën eindigen meestal in een beroerte. De kosten van verdere begeleiding c.q. behandeling van deze patiënten zijn in de praktijk aanzienlijk. Het risico op bloedingen bevindt zich op ongeveer hetzelfde niveau als dat van andere landen. Het positieve effect van de inzet van trombosediensten op de kwaliteit van de antistollingsbehandeling blijkt ook uit de komst van de ADC trombosedienst in Curaçao. Deze trombosedienst is geënt op het Nederlandse model en bij de opzet begeleid door de FNT. Met de komst van deze trombosedienst is de kwaliteit van de antistollingsbehandeling bij long-term patiënten in Curaçao gestegen van 38% naar in 2009 68% binnen de therapeutische range.

Een van de redenen waarom het percentage patiënten met een INR binnen de therapeutische range in Nederland relatief hoog ligt, is de hoge therapietrouw van de patiënten die VKA slikken. Door de voortdurende zorg voor en de educatieve begeleiding van de patiënt door de toegewijde en uitstekend toegeruste medewerkers van de trombosediensten stopt naar schatting nog geen 1% van de mensen die VKA slikken binnen een jaar op eigen initiatief met de behandeling. Dankzij het hoge expertise- en serviceniveau van de Nederlandse trombosediensten is de therapietrouw van patiënten voor wat betreft het slikken van VKA hoog. Daarentegen stopt in Nederland en andere Westerse landen gemiddeld 50% van de patiënten met chronische aandoeningen binnen een jaar met het gebruik van de voorgeschreven medicatie. Tegen deze hoge kwaliteit van de antistollingsbehandelingen in Nederland staan lage kosten. De kosten van een INR-meting door de Nederlandse trombosediensten zijn vele malen lager dan in andere landen. Zo liggen de kosten per INR-meting door de Nederlandse trombosediensten ongeveer 80% lager ten opzichte van België.

#### Aantal kanttekeningen bij nieuwe antistollingsmedicatie

In tegenstelling tot de VKA is het bij de nieuwe generatie antistollingsmedicatie niet langer nodig het antistollingsniveau te monitoren, waardoor naar verwachting de patiënt de bloedafname en de bezoeken van en naar de trombosedienst bespaard blijven. Voordat een brede inzet van de nieuwe generatie antistollingsmiddelen in Nederland verant-

woord is, zullen de volgende vragen beantwoord dienen te worden:

- *Zijn de positieve resultaten van de grote internationale fase III studies (RE-LY en ROCKET AF), voor respectievelijk dabigatran en rivoraxaban, vergelijkbaar met de Nederlandse praktijk?*  
De in de grote internationale studies vergeleken standaardbehandeling is niet gelijk aan de Nederlandse standaardbehandeling door trombosediensten.
- *Zijn de positieve resultaten van de grote internationale fase III studies (RE-LY en ROCKET AF) vergelijkbaar met de praktijk waarbij de therapietrouw lager ligt dan in studies? Doordat regelmatige controles met de nieuwe middelen niet langer noodzakelijk zijn, kan in de dagelijkse praktijk de bewezen effectiviteit en veiligheid van de nieuwe middelen in de studies door een lagere therapietrouw nadelig worden beïnvloed.*
- *Hoe wordt bij de nieuwe generatie antistollingsmedicatie omgegaan met situaties (zoals bij een bloeding of spoedoperatie) waarbij het kunnen couperen van de antistolling zeer belangrijk is?*  
Voor de huidige antistollingsmedicatie zijn vitamine K en protrombine complex concentraat als antidotum beschikbaar. Zij bieden de mogelijkheid om de mate van ontstolling snel en adequaat teniet te doen. Voor de nieuwe generatie antistollingsmedicatie is (nog) geen antidotum voor handen, die aangetoond in fase III onderzoek effectief bleek te zijn. Naar schatting wordt in Nederland per jaar 15.000 keer vitamine K ingezet. Jaarlijks ontvangen 10.000 en 12.000 patiënten protrombine complex concentraat.
- 44 ■ *Hoe past de nieuwe generatie antistollingsmiddelen in het geneesmiddelenbudget en het zorgbudget (Budgettair Kader Zorg) in Nederland?*  
Wanneer in Nederland alle patiënten met atriumfibrilleren worden overgezet naar de nieuwe antistollingsmiddelen betekent dit, op basis van de huidige prijsstellingen, een jaarlijkse macrokostenstijging van € 300 tot ruim € 750 miljoen. Dit is in het laatste geval een stijging van 15% van de totale kosten voor de gehele farmaceutische zorg in Nederland.
- *Wat zijn de bijwerkingen van de nieuwe generatie antistollingsmiddelen op de lange termijn?*  
Meestal wordt circa drie jaar na de introductie van een geneesmiddel het scala aan bijwerkingen bekend. Atriumfibrilleren komt relatief veel voor bij oudere kwetsbare patiënten, die veelal aan meerdere aandoeningen (comorbiditeit) lijden. Het lijkt onwenselijk om deze kwetsbare groep ouderen met complexe pathologie direct over te zetten naar de nieuwe generatie antistollingsmiddelen.

#### Bezint eer ge begint

De nog bestaande onduidelijkheden rondom de nieuwe antistollingsmedicatie, in combinatie met de huidige hoge kwaliteit en efficiëntie van antistollingsbehandeling met VKA,

vraagt in het belang van de patiënten om een zorgvuldige afweging en geleidelijke introductie van de nieuwe generatie antistollingsmedicatie. Een doelmatigheidsonderzoek om de kosteneffectiviteit van de nieuwe generatie antistollingsmedicatie, alsmede de bijwerkingen beter zichtbaar te maken, past in de visie van de FNT bij een zorgvuldige afweging. Immers, wanneer de Nederlandse trombosediensten verdwijnen is er geen 'fall back scenario' meer indien in de praktijk blijkt dat de werking van de nieuwe generatie antistollingsmedicatie niet conform verwachting is. De huidige deskundigheid, expertise, kwaliteit en efficiëntie van antistollingsbehandeling met VKA zal dan niet gemakkelijk en snel weer in Nederland zijn op te bouwen. Het opheffen van de trombosediensten zou een vernietiging van kapitaal en 'know how' van een uniek, bewezen kwalitatief zorgsysteem betekenen.

## 1. Inleiding

### 1.1 Context

In Nederland worden ruim 385.000 patiënten (2009) door trombosediensten verzorgd en begeleid. Een patiënt lijdt aan trombose wanneer het stolsel op gang komt in een bloedvat (een ader of een slagader) op een plaats en tijdstip waarop dat niet gewenst is. De trombus kan loslaten en elders een bloedvat afsluiten (embolie).

De trombosebehandeling kenmerkt zich door het voortdurend zoeken naar een evenwicht tussen het voorkomen van trombose en het voorkomen van bloeding. Hiervoor worden geneesmiddelen, zogenoemde vitamine K-antagonisten (antistollingsmiddelen) voorgeschreven. Vitamine K-antagonisten, ook wel 'cumarinderivaten' genoemd, worden gebruikt bij langdurige antistollingsbehandeling<sup>1</sup>. Vitamine K-antagonisten (verder te noemen VKA) worden in de vorm van tabletten (oraal) ingenomen en maken in Nederland onderdeel uit van de standaard antistollingsbehandeling. De Inspectie voor de Gezondheidszorg beschouwt antistollingsbehandeling als hoog risicotherapie.

Het effect van VKA op de stolling wordt uitgedrukt in een INR-waarde. De zogenoemde 'International Normalized Ratio' geldt als maat voor de stollingsstatus. Is de INR te laag, dan neemt de kans op trombose toe, is deze te hoog, dan neemt de kans op bloeding toe<sup>1</sup>.

In Nederland vervullen de 58 trombosediensten een centrale rol bij het bepalen van de stollingsstatus van een trombosepatiënt en het op geleide hiervan doseren van de medicatie. Mede dankzij de internationaal gezien unieke infrastructuur van regionale trombosediensten bevindt de antistollingsbehandeling in Nederland zich op een hoog niveau. De in totaal 61 Nederlandse trombosediensten (inclusief één in Curaçao en twee vestigingen in Spanje) zijn verenigd in de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT).

<sup>1</sup> In Nederland worden alleen de vitamine K-antagonisten (VKA) 'Fenprocoumon' en 'Acenocoumarol' gebruikt. 'Warfarine' is wereldwijd de meest gebruikte VKA, maar is voor de Nederlandse markt niet geregistreerd.





Voorliggende publicatie is met de medewerking van de FNT door het onderzoeks- en adviesbureau BS Health Consultancy opgesteld. Het doel van de publicatie is de beleidsmakers en andere geïnteresseerden bewust te maken van de unieke waarde van de huidige antistollingsbehandeling met VKA' door trombosediensten in Nederland. Hiermee heeft dit rapport het karakter van een 'position paper'.

## 1.2 Opbouw rapportage en verantwoording

Na deze inleiding worden in hoofdstuk 2 de Nederlandse trombosepatiënten beschreven. Hoofdstuk 3 gaat in op de huidige antistollingsbehandelingen in Nederland. In hoofdstuk 4 worden de resultaten van de huidige antistollingsbehandelingen beschouwd. Hoofdstuk 5 gaat in op de kosten van de standaard antistollingsbehandeling met VKA's. Tenslotte worden in hoofdstuk 6 de mogelijke introductie en betekenis van de nieuwe antistollingsbehandeling met nieuwe medicatie behandeld. Hoofdstuk 7 sluit af met de conclusie.

Voor dit rapport is, naast gegevens van het bureau van de FNT, gebruik gemaakt van bestaande (inter)nationale wetenschappelijke onderzoeken en publicaties. In eindnoten wordt naar deze bronnen verwezen (bijlage 2). Voorts zijn interviews gehouden met verschillende betrokkenen bij antistollingsbehandelingen in Nederland. De namen van geïnterviewde personen zijn neergelegd in bijlage 1.

BS Health Consultancy is bij het opstellen van voorliggende position paper begeleid door een voor dit onderzoek ingestelde klankbordgroep, zie bijlage 1. De klankbordgroepen leden hebben de onderzoekers daar waar nodig voorzien van informatie en de tussentijdse rapportages getoetst en voorzien van constructieve feedback.

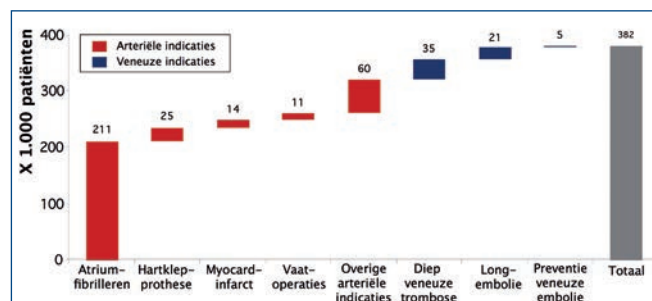
## 2. Trombosepatiënten in Nederland

Trombosezorg is primair gericht op de behandeling en preventie van trombose met VKA. Er worden drie groepen patiënten met een verhoogd risico op trombose onderscheiden<sup>2</sup>:

- Mensen met een chronische ziekte, zoals atriumfibrilleren, vaatlijden, kanker of mensen met een hartklepoperatie;
- Mensen die een chirurgische ingreep, zoals een orthopedische operatie, hebben ondergaan;
- Mensen die een event hebben doorgemaakt, zoals een diep veneuze trombose (DVT), een longembolie, een hartinfarct, een cerebraal vasculair incident (CVA) of een transient ischaemisch attack (TIA).

Bij trombose wordt onderscheid gemaakt tussen arteriële trombose en veneuze trombose. Wordt de bloedcirculatie belemmerd door een bloedprop in het arteriële deel van de circulatie (in de slagaderen) dan is sprake van arteriële trombose. Wanneer het in het veneuze vaatbed (in de aderen) plaatsvindt, is sprake van diep veneuze trombose. In 2009 waren circa 385.000 patiënten onder begeleiding bij de Nederlandse trombosediensten. Het grootste deel van

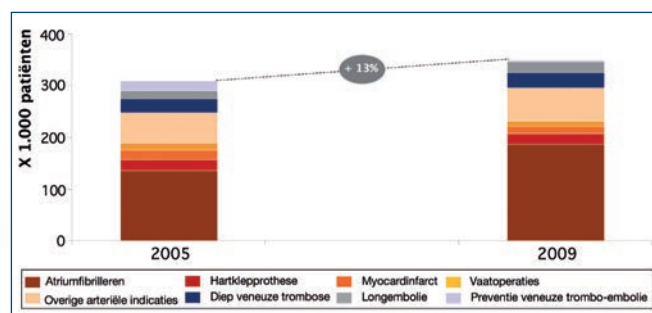
deze patiënten wordt behandeld voor een arteriële indicatie (circa 84%). Een klein deel (circa 16%) wordt behandeld voor een veneuze indicatie<sup>3</sup>. In figuur 1 is een onderverdeling, gesplitst naar indicatie, weergegeven van de patiënten die in 2009 door trombosediensten zijn behandeld. Een groot deel van de behandelgroep wordt gevormd door patiënten met atriumfibrilleren, de meest voorkomende ritmestoornis van het hart.



Figuur 1: Aantal patiënten bij 57 trombosediensten gesplitst naar indicatie in 2009

### Ontwikkeling aantal trombosepatiënten

In de afgelopen jaren is het aantal patiënten dat door trombosediensten wordt behandeld toegenomen. In 2009 werden ten opzichten van 2005 ongeveer 13% meer trombosepatiënten behandeld, zie figuur 2.

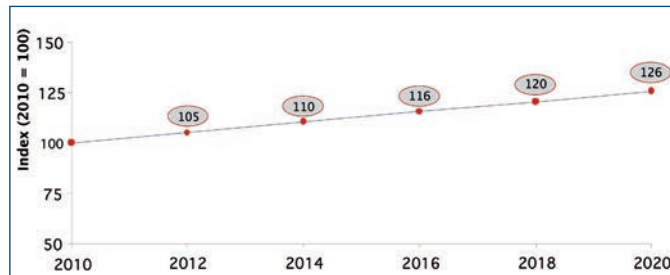


Figuur 2: Aantal patiënten gesplitst naar indicatie in 2005 en 2009 op basis van 49 trombosediensten

De stijging van het aantal trombosepatiënten wordt grotendeels veroorzaakt door de sterke toename van het aantal behandelde patiënten met atriumfibrilleren (AF). Tussen 2005 en 2009 is het aantal patiënten met atriumfibrilleren dat wordt behandeld door trombosediensten met circa 37% toegenomen. Deze stijging wordt mede veroorzaakt door de vergrijzing in combinatie met de toename van de prevalentie van atriumfibrilleren met de leeftijd. Ongeveer 70% van de AF-patiënten heeft een leeftijd tussen 65 en 85 jaar<sup>1</sup>. Een andere oorzaak van de stijging is dat de afgelopen jaren in verscheidene studies aandacht is besteed aan de toegevoegde waarde van de inzet van antistollingsmiddelen bij ouderen<sup>4</sup>.

In de toekomst wordt als gevolg van de vergrijzing een verdere stijging van het aantal trombosepatiënten met atriumfibrilleren verwacht. Op basis van alleen demografische ontwikkelingen is de verwachting dat het aantal patiënten met atriumfibrilleren tussen 2010 en 2020 met ongeveer 25%

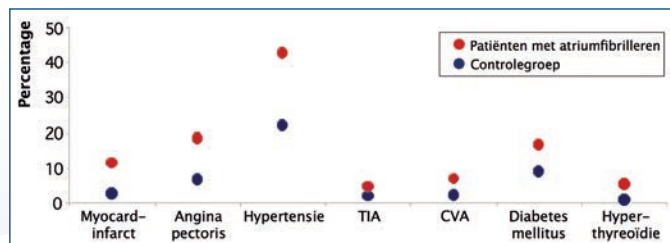
toeneemt, zoals weergegeven in figuur 3. Bij de trombose-diensten is op dit moment meer dan 50% van de patiënten ingeschreven met de indicatie atriumfibrilleren.



Figuur 3: Verwachte groei aantal patiënten met atriumfibrilleren

#### Co-morbiditeit

Bij veel trombosepatiënten is sprake van co-morbiditeit, ofwel deze patiënten hebben tegelijkertijd twee of meer aandoeningen. Zo wordt voor de aandoening atriumfibrilleren in de richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap<sup>8</sup> aangegeven dat atriumfibrilleren niet moet worden gezien als een geïsoleerde aandoening, maar als een onderdeel van het spectrum van cardiovasculaire morbiditeit. De meeste patiënten met atriumfibrilleren hebben co-morbiditeit, zoals hartfalen, hypertensie, diabetes mellitus, hartklepafwijkingen en/of ischemische hartziekten. Op basis van een Nederlands onderzoek in de huisartsenpraktijk onder ruim 1.200 patiënten met atriumfibrilleren is in figuur 4 de prevalentie van diverse aandoeningen aangegeven. Deze groep is afgezet ten opzichte van de prevalentie van de aandoeningen in een vergelijkbare controlegroep met 11.288 personen zonder atriumfibrilleren.



Figuur 4: Co-morbiditeit bij patiënten met atriumfibrilleren in vergelijking met de controlegroep<sup>8</sup>

Behalve bovengenoemde aandoeningen hebben patiënten met atriumfibrilleren relatief ook veel nierproblemen. In het internationale onderzoek Amadeus namen ruim 4.500 patiënten deel. Van deze groep had 16% last van matige nierproblemen<sup>9</sup>. Deze studie werd voortijdig gestaakt wegens bloedingscomplicaties in de groep patiënten die het nieuwe antistollingsmiddel idraparinux gebruikten. Met name de groep ouderen van 75 jaar en ouder en patiënten met een nierinsufficiëntie bleken een hoger risico op bloedingen te lopen bij gebruik van idraparinux<sup>10</sup>.

## 3. Antistollingsbehandelingen in Nederland

Trombosezorg is primair gericht op de behandeling en preventie van trombose met antistollingsmiddelen. Deze

middelen zijn te onderscheiden in heparines (direct werkend), de VKA (indirect werkend), de directe trombineremmers (dabigatran) en selectieve remmers (rivaroxaban)<sup>11</sup>. De heparines worden vooral in acute situaties gebruikt, zoals bij diepe veneuze trombose en longembolie en dan met name als inleiding op de therapie met VKA. De meeste chronische trombosepatiënten in Nederland staan onder behandeling bij trombosediensten en maken gebruik van de groep VKA. De beschrijving van de antistollingsbehandeling in dit hoofdstuk heeft primair betrekking op deze groep en gaat in op de verschillende aspecten van de zorg door de trombosediensten in Nederland, zoals weergegeven in figuur 5.



Figuur 5: Trombosezorg in Nederland

### 3.1 Diagnose medisch specialist

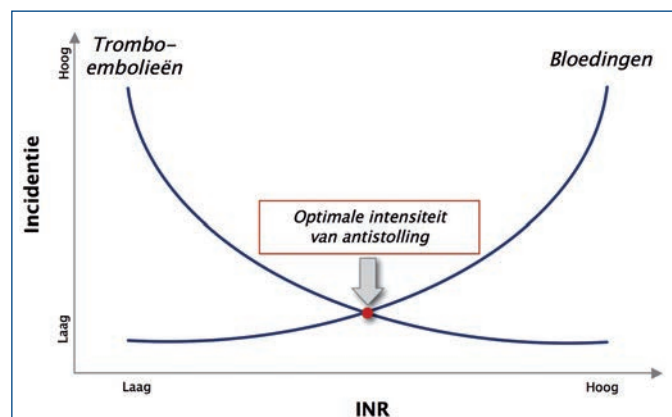
Voordat iemand bij de trombosedienst komt, is bij deze persoon -na verwijzing door de huisarts- door de specialist een trombose of een verhoogd risico op trombose vastgesteld. In Nederland is bij het merendeel van de trombosepatiënten de cardioloog de primaire behandelaar. De specialist schrijft de medicatie voor en meldt de patiënt aan bij de trombosedienst voor behandeling met VKA om uitbreiding van de trombose te voorkomen, dan wel het ontstaan van een trombus te voorkomen. De behandelend arts staan drie VKA ter beschikking: acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine. De VKA hebben dezelfde werking, maar hebben verschillende halfwaardetijden. De halfwaardetijd geeft de werkingsduur van de tabletten aan. Warfarine is wereldwijd de meest gebruikte VKA, maar is voor de Nederlandse markt niet geregistreerd.

### 3.2 Chronische behandeling met VKA

In Nederland zijn de meest gebruikte VKA's fenprocoumon en acenocoumarol. Het verschil tussen beiden is gelegen in de halfwaardetijd. Acenocoumarol heeft de kortste (11 uur) en fenprocoumon de langste (140 uur) halfwaardetijd. Voor fenprocoumon betekent dit dat het 140 uur duurt voor de helft van het medicijn uit het bloed is verdwenen<sup>12</sup>. Het effect van de VKA op de stolling wordt uitgedrukt in een INR-waarde. Deze zogenoemde International Normalized Ratio geldt als maat voor de stollingsstatus. De INR is sinds 1983 in gebruik. Wanneer de INR te laag is, neemt de kans op trombo-embolie toe. Is de INR te hoog dan neemt de kans op bloeding toe. Regelmatige controle van de INR is noodzakelijk, omdat een relatief smal zogenoemd 'streefgebied' bestaat tussen teveel en te weinig antistollingseffect. Het streefgebied is een range aan weerszijde van de optimale streefwaarde. In figuur 6 is de optimale streefwaarde aangegeven. De INR-streefwaarde weerspiegelt een evenwicht tussen, aan de ene kant een aanvaardbaar risico op trombose, en aan de andere kant een aanvaardbaar risico op bloedingscomplicaties. Het snijpunt van de grafieken geeft de optimale intensiteit van antistolling aan<sup>13</sup>. Van belang voor een adequate anti-



stollingsbehandeling is om trombosepatiënten langdurig op dit optimale niveau van antistolling te houden.



Figuur 6: Optimale intensiteit van antistolling

Persoonlijke omstandigheden zoals leefwijze, voedingspatroon, ziekte en interacties met medicijnen hebben invloed op het effect van de antistollingsmedicatie en zorgen ervoor dat een antistollingsbehandeling met VKA regelmatig gecontroleerd dient te worden. Hiervoor is het noodzakelijk om geregeld de INR te bepalen en relevante medische en op de leefsituatie betrekking hebbende gegevens te verzamelen<sup>14</sup>. Het uiteindelijke doel van het doseren van VKA is te bereiken dat de INR na het starten van de behandeling zo snel mogelijk rondom de optimale streefwaarde komt te liggen en daar ook blijft. De trombosediensten hebben in deze een belangrijke monitorende en regulerende taak.

#### Rol van trombosediensten

In Nederland wordt de antistollingsbehandeling met VKA uitgevoerd door de regionale Nederlandse trombosediensten. De primaire taak van trombosediensten is ervoor te zorgen dat de INR-waarde van hun patiënten binnen het streefgebied blijft. Monitoring is noodzakelijk voor alle patiënten die met VKA worden behandeld. Voor iedere trombosepatiënt zijn streefgebieden vastgesteld waarin een aanvaardbaar evenwicht bestaat tussen het tromboserisico en het bloedingsrisico.

De trombosediensten zijn verantwoordelijk voor het afnemen van bloed bij trombosepatiënten, het bepalen van de INR en het opstellen van doseerschema's voor het gebruik van de VKA. De medewerkers van de Nederlandse trombosediensten zijn voor deze taken uitstekend toegerust.

De trombosedienstmedewerkers worden met regelmaat in het 'trombosevak' nationaal (bij)geschoold met zogenoemde 'Algemeen Medewerker TromboseDienst (AMTD-) cursussen' van en door de FNT. Hiermee wordt een belangrijke bijdrage geleverd aan de effectiviteit en veiligheid van antistollingsbehandeling. De medewerkers van de trombosediensten zijn tenslotte het eerste vangnet om veranderingen bij patiënten (ziekte, medicatie etc.) te signaleren en deze door te geven aan de doseerarts. Ook de doseerartsen worden jaarlijks bijgeschoold door het volgen van de zogenoemde – eveneens door de FNT georganiseerde – applicatiecursus.

De reguliere behandelwijze van trombosediensten is, dat er gemiddeld 1 keer per 20 dagen, ofwel ongeveer 19 keer per

jaar, bij trombosepatiënten bloed wordt geprikt. Vervolgens wordt geanalyseerd en bepaald welke dosis medicatie de patiënt nodig heeft. De patiënt krijgt hiervoor een doseerschema voor gemiddeld 2-3 weken. Op het schema staat tevens vermeld wanneer de patiënt voor de volgende controle verwacht wordt. Het na controle aanpassen van de doses antistollingsmedicatie gebeurt door doseerartsen. Daarnaast worden door de meeste trombosediensten ook door de FNT opgeleide doseeradviseurs ingezet. Deze doseeradviseurs mogen doseeradviezen geven binnen het strakke kader van het door de FNT opgestelde 'Raamwerk doseren paramedici'. Wanneer doseervoorstellen worden gedaan door doseeradviseurs buiten het kader van dit raamwerk, dan worden deze één op één door de doseerarts/medisch leider gezien en zo nodig aangepast voordat deze worden verzonden<sup>11</sup>.

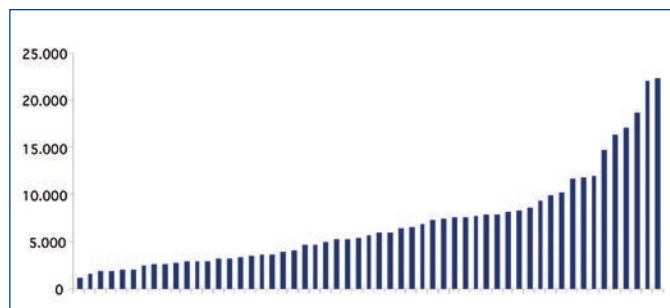
#### Zelfmanagement

Ofschoon de reguliere taak van de trombosedienst het monitoren van de INR is en het daarop aanpassen van de doses antistollingsmedicatie, kan dit ook door sommige patiënten die langdurig VKA gebruiken zelf worden gedaan. Deze zogenoemde 'zelfmanagement-patiënten' dienen de vaardigheid te hebben om zelf te prikken, te meten en te doseren. Ook dient veelal de patiënt internet te hebben en er mee te kunnen omgaan. Bij steeds meer trombosediensten voeren zelfmanagementpatiënten de INR-uitslagen in via een internetapplicatie, op basis waarvan de doseringen worden uitgerekend en vastgesteld. Eind 2009 was ruim 8% van de patiënten met VKA een zogenoemde 'zelfmanagement-patiënt'. Ongeveer 20% van deze zelfmanagementpatiënten beperkt zich tot alleen het zelfmeten<sup>3</sup>. Echter, ook ingeval van gebruik van zelfmeetapparatuur blijft de patiënt onder medische verantwoordelijkheid van de trombosedienst. De trombosedienst begeleidt de zelfmanagementpatiënt door middel van een opleiding en periodieke controles van minimaal eens per zes maanden om de meter te vergelijken met de geijkte (zelf)meetapparatuur van de trombosedienst en om de (digitaal) logboekgegevens te bespreken<sup>15</sup>. De mogelijkheid tot zelfmanagement biedt de trombosepatiënt enige mate van vrijheid met behoud van kwaliteit.

#### Federatie Nederlandse Trombosediensten

Trombosediensten worden beschouwd als spil in de tromboseketen<sup>11</sup>. De organisatievorm van de trombosediensten is verschillend. Van de Nederlandse trombosediensten is 31% zelfstandig, 53% is verbonden aan een ziekenhuislaboratorium en 16% is verbonden aan een huisartsenlaboratorium. Trombosediensten zijn verenigd in de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). In totaal zijn 61 trombosediensten aangesloten bij de FNT, waarvan 58 trombosediensten in Nederland (peiljaar 2010). Daarnaast zijn twee trombosediensten gelegen in Spanje en een in Curaçao. Er is verschil in de omvang van de aangesloten leden van de FNT. Zoals in figuur 7 is weergegeven had de kleinste trombosedienst ruim 1.000 trombosepatiënten onder behandeling in 2009. De grootste trombosedienst had datzelfde jaar ruim 22.000 trombosepatiënten onder behandeling.





**Figuur 7: Aantal behandelde trombosepatiënten in 2009 per trombosediensdienst in Nederland exclusief de trombosediensdienst voor alleen zelfmanagementpatiënten**

De FNT heeft als doel de kwaliteit van de antistollingsbehandeling in Nederland te bevorderen. Belangrijke pijlers van deze doelstelling zijn het kwaliteitshandboek en het accreditatietraject voor de trombosediensdiensten. Anno 2011 zijn 50 trombosediensdiensten geaccrediteerd. Bij de andere Nederlandse trombosediensdiensten loopt om verschillende redenen, waaronder fusieplannen, geen accreditatietraject. De commissie 'Interacterende medicatie cumarines' ontwerpt en onderhoudt de 'Standaard afhandeling interacterende medicatie cumarines' ten behoeve van apothekers en trombosediensdiensten. Deze afhandelingsrichtlijn beoogt de veiligheid en effectiviteit van de VKA-behandeling in situaties van interacterende co-medicatie te bevorderen. De commissie registreert ook nieuwe interactiemeldingen en initieert zo nodig onderzoek. Daarnaast heeft de commissie 'Standaardisering medisch handelen' een landelijke richtlijn en leidraad opgesteld voor het doseren van VKA<sup>1</sup>.

#### Ketenzorg

48

Voor het proces van voorschrijven van de medicatie, het doseren, monitoren en controleren, bijstellen en toedienen hiervan is een keten van zorgverleners actief. Het gaat daarbij om behandelaars in het ziekenhuis, de huisarts, de medewerkers van de trombosediensdienst, de verpleeghuisarts en het verpleegkundig en verzorgend personeel in verpleeg- of verzorgingshuis, de apotheker, de tandarts en de thuiszorg. Voor een optimale zorgverlening is een goed functionerende keten van groot belang. Het optimaal functioneren van de trombosediensdienst is sterk afhankelijk van de andere schakels in de keten. Uit het rapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)<sup>11</sup> blijkt dat de samenhang in de keten van de trombosezorg nog niet optimaal is vormgegeven. Aanleiding van het onderzoek van de Inspectie vormde de conclusie van het HARM-rapport (Hospital Admissions Related to Medication). In dit rapport wordt gemeld dat ongeveer 22% van door medicatiegebruik noodzakelijke opnames in een ziekenhuis wordt veroorzaakt door complicaties bij het gebruik van antistollingsmedicatie<sup>16</sup>.

Ongeveer 8% heeft een relatie met het gebruik van de VKA. De overig 14% heeft een relatie met het gebruik van trombocytenaggregatieremmers of NSAID's en vallen niet onder de zorg van trombosediensdiensten. Een belangrijk risico voor de kwaliteit en veiligheid van de verleende zorg die door de Inspectie wordt genoemd, is de informatieoverdracht van de ene ketenpartner aan de andere. Zo is de informatie die de

trombosediensdiensten ontvangen en waarop het doseerbeleid moet worden afgestemd, soms onvolledig of onvoldoende helder. Dit vraagt vervolgens om bevestiging, navraag en bijstelling. Wijziging van medicatie, bijvoorbeeld tijdens of na ziekenhuisopname, wordt verschillend en soms gebrekkig gecommuniceerd. Dat geldt ook voor informatie over interactie van VKA met andere door de patiënt te gebruiken geneesmiddelen. Onvoldoende kennis van medewerkers in de ziekenhuizen, verpleeg- en verzorgingshuizen en in de thuiszorg over VKA en de risico's daarvan compliceren de communicatie. Het is veelal dankzij de medewerkers van de trombosediensdienst dat het risico op het mislopen van de communicatie en de gevolgen die dat voor de patiënt kan hebben, beperkt is<sup>11</sup>. Andere door de Inspectie genoemde risico's zijn het ontbreken van eenheid in behandelbeleid, de soms beperkte bereikbaarheid van trombosediensdiensten, het ontbreken van structurele registratie en analyse van complicaties en de soms versnipperde inzet van doseerartsen.

In 2008 is naar aanleiding van de resultaten van het HARM-onderzoek al door de FNT een traject in gang gezet om verbeteringen in de keten van de antistollingsbehandeling te realiseren. Hiertoe gesubsidieerd door het Ministerie van VWS, ondersteunt het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) de FNT bij de uitvoering van de initiatieven. Een van de initiatieven is het initiëren van 'regiotafels'. De regiotafel is een overleg waar trombosediensdiensten en directe regionale ketenpartners uit de 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> lijn elkaar ontmoeten en concrete oplossingen bedenken voor de ervaren knelpunten in de antistollingsketen. Op landelijk niveau zijn door de FNT overleggen geïnitieerd met diverse beroepsgroepen om ook vanuit het perspectief van koepelorganisaties impulsen te generen ter verbetering van de samenwerking in de keten van de antistollingszorg. Vanuit het overleg zijn vier belangrijke aandachtspunten geformuleerd om te komen tot verbetering van de antistollingsbehandeling in Nederland:

- Meer duidelijkheid omtrent verantwoordelijkheden van de diverse behandelaars;
- Hoger kennisniveau omtrent de antistollingsbehandeling;
- Verbeteren van het overleg binnen de 1<sup>e</sup> lijn en 2<sup>e</sup> lijn;
- Verbeteren van het proces rondom medicatieoverdracht.

Voor de laatste twee aandachtsgebieden bestaan reeds landelijke forums waarbij de FNT is aangeschoven. Om meer duidelijkheid omtrent verantwoordelijkheden van de diverse behandelaars te realiseren is de werkgroep "Behandelaarschap" geformeerd om nader te formuleren wie, wanneer en op welke wijze eindverantwoordelijk is voor de antistollingsbehandeling. Voorts is een werkgroep "Scholing" geformeerd ter verhoging van het algemene kennisniveau over antistolling.

Er worden onder andere lesmodules ontwikkeld die als nascholingsinstrument bij de diverse beroepsorganisaties ingezet kunnen worden.

#### Complicaties

Ondanks alle zorg kunnen complicaties ontstaan. Overbehandeling kan leiden tot bloedingen en onderbehandeling tot trombo-embolieën. Het aantal recidief trombo-embolieën wordt niet door alle trombosediensdiensten geregistreerd, waar-





door het niet mogelijk is om een landelijk overzicht hiervan te geven. Het aantal ernstige bloedingen bij trombosepatiënten, die door trombosediensten in 2009 zijn geregistreerd bedraagt ongeveer 3.300. Uitgedrukt in ernstige bloedingen per patiëntjaar betreft dit 0,9%. Er kan sprake zijn van onderrapportage van ernstige bloedingen doordat niet alle bloedingen door de diverse behandel disciplines aan de trombosediensten worden gemeld. Volgens de veelal internationale literatuur is de kans op een ernstige bloeding bij VKA-behandeling ongeveer 2%<sup>17</sup>. Dit komt overeen met onderzoek van Veeger<sup>18</sup> waaruit blijkt dat tijdens het gebruik van VKA per behandeljaar 1,4% tot 3,3% ernstige bloedingen optreden, welke levensbedreigend zijn. Daarnaast gaat langdurige antistollingbehandeling ook gepaard met soms meerdere niet-ernstige bloedingen, zoals een bloedneus of bloed bij de urine. Het aantal van dergelijke bloedingen ligt rond de 20 tot 30 per 100 behandelingsjaren. Hoewel deze bloedingen veelal mild zijn, kunnen ze wel aanleiding geven tot het tijdelijk onderbreken van de behandeling. Dergelijke bloedingen worden door de FNT niet opgenomen in de samenvatting Medische jaarverslagen, maar worden door de Nederlandse trombosediensten wel geregistreerd.

Bij het optreden van bloedingen of bij een verhoogde INR, wordt fytomenadion (vitamine K) als antidotum gebruikt. Vitamine K helpt een bloeding te stelpen of een bloeding te voorkomen, doordat de INR snel omlaag wordt gebracht. Naar schatting wordt in Nederland per jaar 15.000 keer<sup>19</sup> vitamine K ingezet. Bij ernstige, levensbedreigende bloedingen en bij spoedoperaties is behandeling met vitamine K alleen onvoldoende, omdat het enige tijd duurt voordat de door de behandeling met VKA onderdrukte stollingsfactoren opnieuw zijn aangemaakt. In de meeste gevallen zal per infuus protrombine complex concentraat worden toegediend. Protrombine complex concentraat heeft in tegenstelling tot vitamine K onmiddellijk effect en wordt naar schatting jaarlijks bij 10.000 en 12.000 patiënten<sup>20</sup> ingezet.

### 3.3 Einde van de behandeling

De antistollingsbehandeling kan om verschillende redenen worden beëindigd<sup>2</sup>. Als er geen risico meer bestaat op trombose kan de behandelend medisch specialist besluiten het

gebruik van VKA te staken. Bij sommige aandoeningen is levenslange antistollingsbehandeling noodzakelijk. Voorbeelden zijn atriumfibrilleren, de aanwezigheid van een mechanische kunstklep in het hart en het herhaald optreden van een trombosebeen of longembolie. Een tijdelijke antistollingsbehandeling komt onder andere voor na een orthopedische operatie (zes weken tot drie maanden), een trombosebeen (drie tot zes maanden) of een eerste longembolie (meestal zes maanden)<sup>21</sup>. Ongeveer 63% van de patiënten die door de trombosediensten wordt behandeld behoort tot de long-term patiënten (behandeling van tenminste 6 maanden tot levenslang)<sup>3</sup>.

De trombosepatiënt kan ook zelf besluiten te stoppen met het innemen van medicijnen zonder medische redenen. In feite is dan sprake van therapieontrouw. Dit komt onder de trombosepatiënten relatief weinig voor, naar schatting nog geen 1% van de mensen die antistollingsmedicatie slikken<sup>22</sup>. Trombosediensten vervullen door het frequente contact met de patiënt een belangrijke rol bij de therapietrouwmonitoring.

## 4. Resultaten van huidige antistollingsbehandelingen

### 4.1 Kwaliteit van antistollingsbehandelingen in Nederland

Het percentage patiënten met een INR binnen de therapeutische range wordt beschouwd als een maat voor de kwaliteit van antistollingsbehandeling. De therapeutische range is niet voor iedere indicatie hetzelfde. De optimale therapeutische ranges voor de diverse indicaties zijn gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. Er worden twee therapeutische ranges, met een hoge en een lage intensiteit, gehanteerd. Wereldwijd is de therapeutische range voor de lage intensiteit INR 2,0-3,0 en voor de hoge intensiteit INR 2,5-3,5. Om te vermijden dat de INR-waarde onder de therapeutische ranges komt te liggen hanteert de FNT therapeutische ranges van 2,0-3,5 en 2,5-4,0 en adviseert zij de trombosediensten om in de dagelijkse praktijk te streven naar INR-waarden binnen de zogenoemde streefgebieden 2,5-3,5 en 3,0-4,0. In figuur 8 zijn voor de meest voorkomende indicaties de bijbehorende therapeutische ranges en streefgebieden aangegeven.

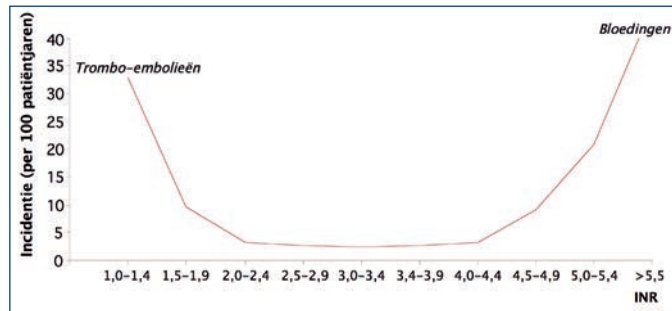
49

	1 <sup>e</sup> intensiteitsgroep	2 <sup>e</sup> intensiteitsgroep
FNT therapeutische range	INR 2,0 - 3,5	INR 2,5 - 4,0
FNT streefgebied	INR 2,5 - 3,5	INR 3,0 - 4,0
Internationaal en CBO-richtlijn therapeutische range	INR 2,0 - 3,0	INR 2,5 - 3,5
Indicatie	<ul style="list-style-type: none"> <li>♣ Atriumfibrilleren</li> <li>♣ Primaire en secundaire preventie veneuze trombo embolie</li> <li>♣ Primaire preventie veneuze trombo embolie bij orthopedische patiënten in poliklinische setting</li> <li>♣ Recidiverende veneuze trombo embolie optredend in een periode zonder antistollingsbehandeling</li> <li>♣ Cerebrovasculaire insufficiëntie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♣ Primaire en secundaire preventie arteriële trombo embolie</li> <li>♣ Recidiverende veneuze trombo embolie onder antistollingsbehandeling</li> <li>♣ Weefselhartklep</li> <li>♣ Mechanisch kunstklep prothese</li> </ul>

Figuur 8: Indicaties en bijbehorende therapeutische ranges en streefgebieden<sup>3</sup>

De percentages INR-waarden die onder de therapeutische ranges lagen zijn in Nederland gedaald sinds de invoering in 1997 van de afwijkende FNT streefgebieden ten opzichte van de internationaal gebruikelijke therapeutische range. Daarmee is het risico op tromboembolieën voor patiënten afgenomen. Tegelijkertijd neemt het bloedingsrisico bij een iets hogere bovengrens niet toe, zoals in on-

derzoeken is aangetoond<sup>1</sup> en voor patiënten met atriumfibrilleren is weergegeven in figuur 9.

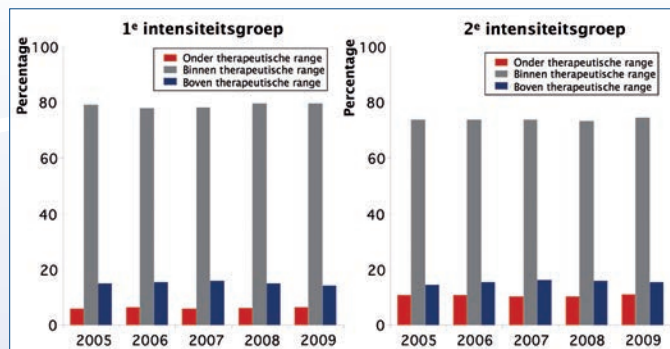


**Figuur 9: INR-waarden versus incidentie (per 100 patiëntjaren) voor patiënten met atriumfibrilleren<sup>23</sup>**

Als grens stelt de FNT dat tenminste 70% van de long-term patiënten (minimaal reeds 6 maanden onder behandeling) in de 1<sup>e</sup> intensiteitsgroep en tenminste 65% in de 2<sup>e</sup> intensiteitsgroep een INR binnen de therapeutische range moet hebben. Het percentage patiënten binnen de therapeutische range bij de long-term patiënten is in de 1<sup>e</sup> intensiteitsgroep gestegen naar 79,6 in 2009, en in de 2<sup>e</sup> intensiteitsgroep naar 74,4. In 2009 bereikten slechts drie trombosediensten de gestelde limieten voor één van de twee intensiteitsgroepen niet<sup>3</sup>.

Zoals in figuur 10 is weergegeven bedraagt het percentage long-term patiënten binnen de therapeutische range in de 1<sup>e</sup> intensiteitsgroep de laatste jaren 78%-79% en in de 2<sup>e</sup> intensiteitsgroep 73%-74%. Het percentage patiënten dat onder de therapeutische range valt bedraagt ongeveer 6% in de 1<sup>e</sup> intensiteitsgroep en 10-11% in de 2<sup>e</sup> intensiteitsgroep, zie figuur 10. Het percentage patiënten dat boven de therapeutische range valt bedraagt ongeveer 14-15% in de 1<sup>e</sup> intensiteitsgroep en ongeveer 15-16% in de 2<sup>e</sup> intensiteitsgroep.

50



**Figuur 10: Percentage patiënten onder, binnen en boven de therapeutische range in 2005 - 2009<sup>3</sup>**

#### 4.2 Kwaliteit van Nederlandse antistollingsbehandeling ten opzichte van buitenland

Internationaal vergeleken kent Nederland een uniek georganiseerd systeem waarbij de behandeling van trombosepatiënten met VKA vanuit één van de regionale trombosediensten plaatsvindt. In tegenstelling tot Nederland kennen de meeste landen geen infrastructuur met regionale trombosediensten c.q. antistollingscentra die de antistollingsbehandeling met VKA regelen en coördineren. In het buitenland wordt de antistolling veelal geregeld door huisartsen, laboratoriumartsen of medisch specialisten.

Vanwege onder meer het feit dat in Nederland een ruimere therapeutische range wordt aangehouden dan de therapeutische range die internationaal wordt bevolen, is een zuivere vergelijking tussen de kwaliteit van de Nederlandse antistollingsbehandeling met die in andere landen lastig te maken. Daarnaast zijn in andere landen veelal geen specifieke instanties aanwezig, zoals in Nederland de FNT, die het percentage patiënten binnen de therapeutisch range in de dagelijkse praktijk centraal registreren en publiceren. Wel zijn internationale studies uitgevoerd waarin het percentage patiënten binnen de therapeutische range in de gebruikelijke zorg wordt vergeleken met patiëntzelfmanagement. Echter, de uitkomsten van studies liggen veelal hoger dan in de dagelijkse praktijk. Ook is er verschil in gebruik van soort VKA. Wereldwijd is warfarine de meest gebruikte VKA, echter in Nederland is warfarine niet geregistreerd. In Nederland is acenocoumarol de meest gebruikte VKA. Ongeveer 80% van de gebruikers van antistollingsmiddelen slikt acenocoumarol.

Op basis van vergelijking met een Duitse studie van Koerte<sup>25</sup>, een Duitse studie van Hortkotte<sup>26</sup> en een grote retrospectieve studie van Boulanger<sup>27</sup> in de Verenigde Staten blijkt dat het percentage patiënten binnen de therapeutische range in Nederland in vergelijking met de andere landen zonder gespecialiseerde trombosediensten ongeveer 10% hoger ligt. In genoemde studies zijn bredere therapeutische ranges aangehouden, welke ongeveer vergelijkbaar zijn met de Nederlandse situatie. Deze cijfers komen overeen met het beeld van de geïnterviewden (zie bijlage 1). Met name het risico op trombo-embolieën met de Nederlandse antistollingsbehandeling ligt lager ten opzichte van andere landen. Het percentage patiënten onder de therapeutische range is in Nederland in vergelijking met de eerder genoemde onderzoeken opvallend lager. Op basis van een analyse van de resultaten van de antistollingsbehandelingen in Nederland en de gegevens uit een onderzoek van Sorensen<sup>24</sup> ligt het risico op trombo-embolieën voor patiënten met atriumfibrilleren in Nederland in vergelijking met de dagelijkse praktijk in de Verenigde Staten, naar schatting 25% lager. Dergelijke trombo-embolieën eindigen meestal in een beroerte. De kosten van verdere begeleiding c.q. behandeling van deze patiënten zijn in de praktijk aanzienlijk. Het risico ten aanzien van bloedingen bevindt zich op ongeveer hetzelfde niveau als dat van andere landen.

Het positieve effect van de inzet van trombosediensten op de kwaliteit van de antistollingsbehandeling blijkt ook uit de komst van de ADC trombosedienst in Curaçao. Deze trombosedienst is geënt op het Nederlandse model en bij de opzet begeleid door de FNT. In november 2004 opende de trombosedienst de deuren voor alle verwijzende artsen en specialisten. Met de komst van deze trombosedienst is de kwaliteit van de antistollingsbehandeling in Curaçao gestegen van 38% in het eerste jaar naar 68% in 2009 voor long-term patiënten in de 1<sup>e</sup> intensiteitsgroep die worden behandeld door de trombosedienst. ADC trombosedienst behandelde in 2009 ongeveer 1.500 patiënten.



## 4.3 Hoge therapietrouw onder trombosepatiënten in Nederland

Eén van de redenen waarom het percentage patiënten met een INR binnen de therapeutische range in Nederland relatief hoog ligt, is de hoge therapietrouw van de patiënten die antistollingsmedicatie gebruiken. Therapietrouw is het correct volgens voorschrift gebruiken van geneesmiddelen. Om de antistollingsbehandeling met VKA effectief te laten verlopen is therapietrouw essentieel. Gebrek aan therapietrouw is een oorzaak van instabiliteit. Trombosediensten vervullen door het frequente contact met de patiënt een belangrijke rol bij therapietrouwmonitoring.

In algemene zin blijkt langdurig gebruik van medicijnen voor veel patiënten moeilijk te zijn vol te houden. In de Westerse landen stopt gemiddeld 50% van de patiënten met chronische aandoeningen binnen een jaar met het gebruik van de voorgeschreven medicatie<sup>28</sup>. Dit wordt bevestigd voor de Nederlandse situatie waar ook slechts 50% van de patiënten de chronische medicatie een jaar na aanvang van de behandeling nog gebruikt<sup>29</sup>. Verder blijkt uit onderzoek dat slechts 30% van de patiënten de chronische medicatie gedurende een jaar aaneengesloten gebruikt<sup>30</sup>.

Door de voortdurende zorg voor en de educatieve begeleiding van de patiënten door de medewerkers van de trombosediensten gaan deze therapietrouwcijfers niet op voor de behandeling met VKA. Zoals in hoofdstuk 3 reeds aangegeven stopt, naar schatting nog geen 1% van de mensen die antistollingsmedicatie slikken binnen een jaar op eigen initiatief met de behandeling. De toegevoegde waarde van de voortdurende zorg en educatieve begeleiding door trombosediensten wordt bevestigd door wetenschappelijk onderzoek. Hieruit blijken regelmatig contact tussen zorgverlener en patiënt en educatie van patiënten over therapietrouw in het algemeen, effectieve therapietrouw verhogende maatregelen te zijn<sup>28</sup>.

Naast een belangrijke rol bij therapietrouwmonitoring vervullen trombosediensten ook een belangrijke vroegsignaleringsfunctie. Met name in de instelperiode, dat wil zeggen de periode vanaf de start van de behandeling tot de juiste dosering is gevonden om de INR in de therapeutische range te brengen<sup>1</sup>. Door het tijdig controleren en bijstellen van de medicatiedoses kunnen zij onder- en/of overbehandeling en daarmee de risico's van antistollingsbehandeling met VKA's beter beheersen en voorkomen. Uit wetenschappelijke onderzoek van de Rijksuniversiteit Groningen<sup>18</sup> blijkt, dat het in een vroeg stadium van de behandeling herkennen van patiënten die niet goed instelbaar zijn, vele momenten van onder- en/of overbehandeling kan voorkomen.

## 5. Kosten van huidige antistollingsbehandelingen

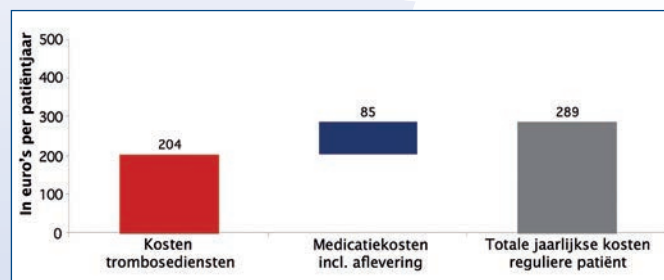
### 5.1 Kosten reguliere antistollingsbehandeling Nederlandse trombosediensten

De trombosediensten in Nederland die verbonden zijn aan een ziekenhuislaboratorium worden door de zorgverzekeraars gefinancierd op basis van de NZa-beleidsregel voor

trombosediensten. Per bloedafname kunnen ziekenhuistrombosediensten € 9,80 in rekening brengen ter dekking voor de loonkosten van het personeel en de materiële kosten. Voor de zelfstandige trombosediensten komt het tarief tot stand op basis van 3 parameters: personeels- en materiële kosten en vervoerskosten. Ruim 40% van de bloedafnames worden door de trombosediensten uitgevoerd bij de patiënt thuis. Deze patiënten zijn veelal moeilijk ter been en kunnen niet gemakkelijk op eigen initiatief naar de trombosedienst komen. De additionele vergoeding voor de reiskosten bedraagt € 2,30 per bloedafname "aan huis", wanneer uitgegaan wordt van een gemiddelde reisafstand van 5 kilometer<sup>31</sup> bij een bloedafname "aan huis". De financiering van zelfstandige trombosediensten of verbonden aan een huisartsenlaboratorium vindt ook per bloedafname plaats tegen een zogenoemd sluttitarief ter dekking van de gemaakte kosten. Een eventueel saldo als verschil tussen de opbrengsten en kosten van de trombosedienst wordt verrekend via de tariefvaststelling in de daarop volgende jaren.

Naast de kosten voor de INR-metingen die door de trombosediensten in Nederland worden uitgevoerd, bestaan de kosten van de huidige antistollingsbehandelingen uit de medicatiekosten van de VKA. Het gaat om de medicatie acenocoumarol en fenprocoumon. De kosten voor acenocoumarol bedragen gemiddeld ongeveer € 0,09<sup>32</sup> per dag per patiënt en voor fenprocoumon ongeveer € 0,05 per dag per patiënt (inclusief BTW). De totale medicatiekosten bestaan echter niet alleen uit de kosten van het geneesmiddel, maar ook uit de kosten van het afleveren van het geneesmiddel door de apotheek. Volgens de GIP-databank<sup>33</sup> bedroegen deze totale kosten voor acenocoumarol in 2009 € 0,26 per patiënt per dag en voor fenprocoumon € 0,12 per patiënt per dag (inclusief BTW). Ongeveer 80% van de gebruikers van antistollingsmiddelen slikt in Nederland acenocoumarol en de overige 20% fenprocoumon.

In figuur 11 zijn de totale kosten per patiëntjaar aangegeven voor de reguliere patiënten waarbij de INR-metingen (gemiddeld 19 per jaar) worden uitgevoerd door de trombosedienst. Bij 40% van deze patiënten wordt de bloedafname "aan huis" uitgevoerd. De totale kosten per trombose patiënt per jaar zijn € 289. In deze kosten zijn ook de medicatiekosten, inclusief aflevering (receptregelvergoeding), meegenomen.



Figuur 11: Totale kosten per patiëntjaar voor reguliere patiënten

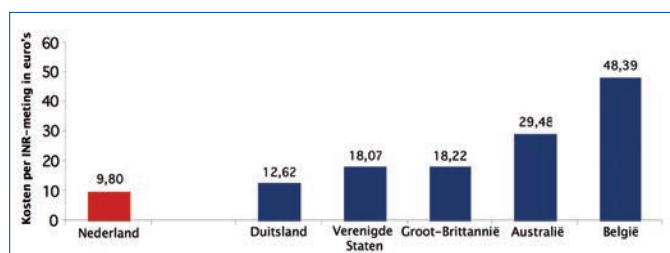
### 5.2 Kosten reguliere antistollingsbehandeling Nederlandse trombosediensten ten opzichte van buitenland

Ten opzichte van andere landen blijken de kosten van een INR-meting door de Nederlandse trombosediensten relatief



laag te zijn. Indien de declaratie van de vervoerkosten buiten beschouwing wordt gelaten, zijn de gemiddelde kosten € 9,80 per bloedafname (in 2011) bij de trombosediensten die verbonden zijn aan een ziekenhuislaboratorium.

Op basis van verschillende onderzoeken en gegevens zijn de kosten per INR-meting in België<sup>34</sup>, Duitsland<sup>35</sup>, Groot-Brittannië<sup>36</sup>, Verenigde Staten<sup>37</sup> en Australië<sup>38</sup> gezien. Wanneer de kosten zijn gebaseerd op onderzoek van voor 2009, zijn deze gecorrigeerd voor inflatie<sup>39,40</sup>. De wisselkoersen zijn gebaseerd op de stand van half maart 2011<sup>41</sup>. Zoals in figuur 14 zichtbaar, zijn de kosten per INR-meting in Nederland het laagst. In België zijn de kosten per INR-meting vele malen hoger dan in Nederland.



Figuur 12: Kosten per INR-meting in euro's in Nederland, Duitsland, Verenigde Staten, Groot-Brittannië, Australië en België

## 6. Nederlandse antistollingsbehandelingen in de toekomst

### 6.1 Nieuwe generatie antistollingsmedicatie

In tegenstelling tot de huidige antistollingsbehandeling met VKA heeft de nieuwe generatie antistollingsmedicatie, de zogenoemde trombine- en selectieve remmers, het voordeel van een vaste dosering<sup>42</sup>. Het is bij de nieuwe generatie antistollingsmedicatie niet langer nodig het antistollingsniveau te monitoren, waardoor naar verwachting de patiënt de bloedafname en de bezoeken van en naar de trombose-dienst bespaard blijven.

Sinds 2008 mag de nieuwe generatie antistollingsmedicatie 'dabigatran' en 'rivaroxaban' in Nederland worden voorgeschreven voor de preventie van veneuze trombose bij heup- of knievervangende operaties<sup>43</sup>. Deze nieuwe antistollingsmedicatie is geregistreerd en wordt vergoed voor kortdurende antistollingsbehandeling na genoemde operaties. De Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten heeft sinds oktober 2010 het geneesmiddel dabigatran toegelaten voor de hoge dosering van 150 mg bij patiënten met atriumfibrilleren<sup>44</sup>. De European Medicines Agency (EMA) heeft ook haar goedkeuring gegeven en de registratie voor dabigatran voor het indicatiegebied atriumfibrilleren zal per 1 september 2011 plaatsvinden. Vervolgens is de verwachting dat de fabrikant het College van Zorgverzekeringen zal verzoeken de vergoedingsstatus van de nieuwe antistollingsmedicatie voor atriumfibrilleren te bepalen. Er is vooralsnog een aantal vragen te beantwoorden voordat een brede inzet van de nieuwe generatie antistollingsmiddelen in Nederland verantwoord is. Deze vragen zullen in het hierna volgende worden behandeld.

*Zijn de positieve resultaten van de grote internationale (fase III) RE-LY en ROCKET AF studies voor respectievelijk dabigatran en rivaroxaban vergelijkbaar met de Nederlandse praktijk?*

De resultaten van de genoemde RE-LY en ROCKET AF studies hebben betrekking op een internationale populatie (zie kader). Zoals eerder gesteld kent Nederland internationaal gezien een uniek georganiseerd systeem waarbij de behandeling van trombosepatiënten met VKA plaatsvindt vanuit één van de regionale trombosediensten. Zoals in hoofdstuk 4 aangegeven ligt het percentage patiënten binnen de therapeutische range in Nederland in vergelijking met landen zonder gespecialiseerde trombosediensten, ongeveer 10% hoger. Met name het risico op trombo-embolieën is met de Nederlandse antistollingsbehandeling lager ten opzichte van andere landen. Tegen deze achtergrond kan de vraag worden gesteld of de resultaten van de grote internationale (fase III) RE-LY en ROCKET AF studies vergelijkbaar zijn c.q. zich laten vergelijken met de Nederlandse praktijk. Daarnaast wordt in de genoemde studies de nieuwe generatie antistollingsmedicatie vergeleken met de wereldwijd meest gebruikte VKA, warfarine. In Nederland is warfarine niet geregistreerd en worden acenocoumarol en fenprocoumon gebruikt. Kortom, de in de grote internationale studies vergeleken standaardbehandeling is niet gelijk aan de Nederlandse standaardbehandeling door trombosediensten.

*Zijn de positieve resultaten van de grote internationale (fase III) RE-LY en ROCKET AF studies vergelijkbaar met de praktijk waarbij de therapietrouw lager ligt dan in studies?*

Uit onderzoek blijkt dat de daadwerkelijke resultaten in de praktijk veelal lager liggen dan de resultaten uit studies<sup>24</sup>. In de dagelijkse praktijk worden patiënten in mindere mate gemonitord en als gevolg daarvan ligt de therapietrouw veelal lager. Het grote voordeel van de nieuwe generatie antistollingsmedicatie is dat het monitoren van de INR waarde door de trombosediensten niet meer nodig is en de patiënt de bloedafname en de bezoeken van en naar de trombosedienst bespaard blijven. Dit heeft echter het nadeel dat de therapietrouw bij de nieuwe antistollingsmedicatie waarschijnlijk in vergelijking met de huidige antistollingsmedicatie zal gaan dalen als gevolg van het wegvallen van de monitorsfunctie van trombosediensten. Zoals in hoofdstuk 4 aangegeven blijkt uit wetenschappelijk onderzoek dat regelmatig contact tussen zorgverlener en patiënt de therapietrouw verhoogt. Therapietrouw vormt een belangrijk aspect bij trombosebehandeling, omdat het effect van het niet gebruiken van de medicatie pas merkbaar wordt bij embolie complicaties. In de RE-LY studie kwamen maag en darmklachten bijna tweemaal zo veel voor met dabigatran dan met de klassieke orale antistolling en waren aanleiding voor patiënten de behandeling te stoppen (11-12% na 2 jaar).

*Hoe bij de nieuwe generatie antistollingsmedicatie om te gaan met situaties waarbij een antidotum nodig is?*

De belangrijkste bijwerking van elke vorm van antistollingsbehandeling is het optreden van bloedingen die samenhangen met te hoge INR-waarden. Het kunnen traceren van relatieve overdosering en het kunnen couperen van de antistolling is dan ook zeer belangrijk. Voor de nieuwe generatie antistollingsmedicatie is (nog) geen antidotum aanwezig, die





Er zijn twee grote internationale onderzoeken gepubliceerd die bij patiënten met atriumfibrilleren de nieuwe antistollingsmedicatie vergelijken met de reguliere internationale behandeling met de VKA warfarine. Het gaat om de RE-LY studie met dabigatran en de ROCKET AF studie met rivaroxaban. Aan de RE-LY studie namen ruim 18.000 patiënten deel<sup>45</sup>. Deze geselecteerde patiënten hadden atriumfibrilleren en een of meerdere risicofactoren die de kans op een embolie vergrootten. Patiënten met een gestoorde nierfunctie, een actieve leverziekte, ernstige hartklepafwijkingen, een CVA de laatste zes maanden voor de start van het onderzoek of patiënten van wie gedacht werd dat zij de medicatie om welke reden dan ook niet zouden innemen, werden uitgesloten van deze studie. Dabigatran werd in twee verschillende vaste doseringen onderzocht: tweemaal daags 110 mg of tweemaal daags 150 mg. Het resultaat van de RE-LY studie was dat er met de 150 mg doses dabigatran minder embolie complicaties (CVA of TIA) voorkwamen dan bij gebruik van de klassieke orale antistolling. Bij de 110 mg doses was er geen verschil wat betreft embolie complicaties met de klassieke orale antistolling. Het risico op ongewenste bloedingen was met de 150 mg dosis dabigatran gelijk aan de klassieke orale antistolling. De 110 mg dosis gaf wel minder kans op bloedingen dan de klassieke orale antistolling. Ten aanzien van de bijwerkingen kwamen maag en darmklachten bijna tweemaal zo veel voor met dabigatran en waren een belangrijke oorzaak waarom patiënten de behandeling stopten (11-12% na 2 jaar).

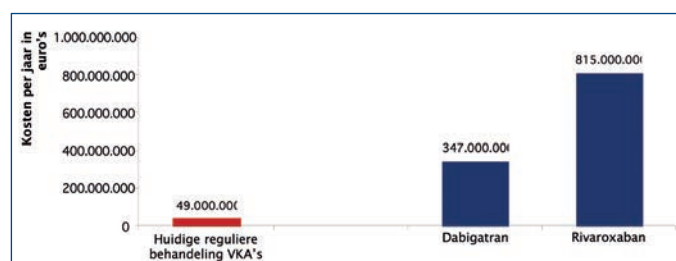
In tegenstelling tot de RE-LY studie zijn in de ROCKET AF studie hoger risicopatiënten betrokken. Aan de ROCKET AF studie namen meer dan 14.000 patiënten deel<sup>46</sup>. Zij werden behandeld met warfarine of met rivaroxaban 20 mg eenmaal per dag en 15 mg bij patiënten met ernstig gestoorde nierfunctie. Resultaat van de studie was dat rivaroxaban even effectief en even veilig blijkt te zijn als warfarine. Superioriteit van rivaroxaban werd in de studie niet aangetoond, er bleek geen verschil te zijn in effectiviteit en veiligheid. De tijd in therapeutisch bereik (INR tussen 2,0 en 3,0) was bij de ROCKET AF studie 57%. In de RE-LY studie lag de tijd in therapeutisch bereik op 64%.

aangetoond in fase III onderzoek effectief bleek te zijn. Dit in tegenstelling tot de klassieke behandeling met VKA. Zoals in hoofdstuk 3 aangegeven wordt, helpt vitamine K een bloeding te stelpen of een bloeding te voorkomen, doordat de INR snel omlaag wordt gebracht. Naar schatting wordt in Nederland per jaar 15.000 keer vitamine K ingezet. Bij ernstige, levensbedreigende bloedingen en bij spoedoperaties wordt per infuus ook het antidotum protrombine complex concentraat toegediend. Naar schatting wordt protrombine complex concentraat jaarlijks aan 10.000 en 12.000 patiënten toegediend. Ook blijkt in de praktijk dat artsen toch hechten aan metingen in geval van problemen, zoals bij een acute bloeding, bijvoorbeeld om vast te stellen of er sprake is van overdosering. Bij de nieuwe generatie antistollingsmedicatie is het in een dergelijke situatie niet mogelijk om te meten of de patiënt antistollingsmedicatie heeft gebruikt.

*Hoe past de nieuwe generatie antistollingsmiddelen in het geneesmiddelenbudget en het zorgbudget (Budgettair Kader Zorg) in Nederland?*

De kosten van de nieuwe generatie antistollingsmiddelen zullen moeten worden afgewogen ten opzichte van de kosten van de huidige antistollingsbehandeling met VKA. Ten tijde van het opstellen van voorliggend rapport was de prijsstelling van dabigatran en rivaroxaban niet bekend bij registratie en vergoeding met de indicatie atriumfibrilleren.

In figuur 13 zijn de jaarlijkse kosten van dabigatran daarom gebaseerd op de huidige Nederlandse kosten van tweemaal daags 110 mg<sup>ii</sup> bij primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassenen na een electieve totale heup- of knievervangende operatie. De jaarlijkse kosten van rivaroxaban zijn gebaseerd op de huidige Nederlandse kosten van tweemaal daags 10 mg<sup>iii</sup>. Eveneens bij de indicatie primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een electieve totale heup- of knievervangende operatie. De jaarlijkse kosten van de huidige reguliere antistollingsbehandeling zijn gebaseerd op de kosten voor de trombosediensten om de INR-metingen te verrichten en de kosten voor de VKA (80% acenocoumarol en 20% fenprocoumon). De receptregelvergoeding voor de aflevering is zowel bij dabigatran, rivaroxaban als de VKA buiten beschouwing gelaten.



**Figuur 13: Jaarlijkse kosten voor huidige reguliere behandeling VKA versus de kosten op basis van het huidige prijsniveau van dabigatran en rivaroxaban voor de Nederlandse patiënten met atriumfibrilleren**

De kosten voor dabigatran op basis van het huidige prijsniveau bedragen per patiënt jaarlijks € 1.643 en voor rivaroxaban jaarlijks € 3.862. Dit is ruim 6 maal, respectievelijk ruim 15 maal meer dan de kosten van de huidige reguliere behandeling met VKA en INR-metingen door de trombosediensten. De jaarlijkse kosten voor de huidige reguliere behandeling bedragen exclusief de receptregelvergoeding voor de aflevering € 250. Wanneer de huidige circa 211.000 patiënten met atriumfibrilleren zouden worden overgezet naar dabigatran zou dat een kostenstijging van ongeveer € 300 miljoen betekenen, zie figuur 13. Voor rivaroxaban zelfs ruim € 750 miljoen. Dit is in het laatste geval een stijging van 15% van de totale kosten voor de farmaceutische zorg in Nederland<sup>47</sup>. Ook al gaan de prijzen van de nieuwe antistollingsmedicatie naar verwachting na registratie voor de indicatie atriumfibrilleren dalen, dan nog gaat het hier om een aanzienlijke verhoging van de medicijnkosten. Een verhoging die ook wordt gevoeld in het budget van een verpleeghuis, omdat daar relatief veel ouderen met de indicatie atriumfibrilleren verblijven. Voorts wordt opgemerkt dat bij het ramen van kostenconsequenties rekening moet worden gehouden met het gegeven, dat niet alle trombosepatiënten kunnen overstappen op de nieuwe generatie antistollingsmiddelen. De infrastructuur van de huidige antistollingsbehandeling zal dan ook ten dele moeten blijven bestaan. Dit kan tot gevolg hebben dat deze 'overige patiënten' niet meer voor eenzelfde kostentarieff van ongeveer € 250 per jaar kunnen worden behandeld.

<sup>ii</sup> Gebaseerd op kosten 1x 110 mg € 2,25 (Bron: CvZ)

<sup>iii</sup> Gebaseerd op kosten 1x 10 mg € 5,29 (Bron: CvZ)

*Wat zijn de bijwerkingen van de nieuwe generatie antistollingsmiddelen op de lange termijn?*

Over bijwerkingen na langdurig gebruik kunnen vooralsnog geen uitspraken gedaan worden. Meestal wordt circa drie jaar na de introductie van een geneesmiddel het scala aan bijwerkingen bekend<sup>48</sup>. Zoals in hoofdstuk 2 aangegeven komt atriumfibrilleren relatief veel voor bij oudere kwetsbare patiënten, die veelal meerdere aandoeningen (co-morbiditeit) hebben. Het lijkt onwenselijk om deze kwetsbare groep ouderen met complexe pathologie direct over te zetten naar de nieuwe generatie antistollingsmiddelen.

### 6.2 Nieuwe antistollingsbehandeling vraagt om geleide introductie

Zoals aangegeven is er een aantal kanttekeningen te plaatsen bij het gebruik van de nieuwe antistollingsmedicatie. Dat betekent zeker niet dat zij geen waardevolle aanwinst kunnen zijn. Echter, als gevolg van de nog bestaande onduidelijkheden kan een te snelle introductie van de nieuwe middelen mogelijke grote consequenties hebben voor kwaliteit, veiligheid en doelmatigheid. De Vioxx-affaire heeft geleerd dat berichtgeving over bijwerkingen kan leiden tot vroegtijdig verdwijnen van een middel dat intrinsiek veilig is voor de maag, maar door onjuiste toepassing bij hartpatiënten schadelijk bleek. Het is daarom wenselijk de nieuwe antistollingsmiddelen geleidelijk te introduceren en tijdens de introductie de effectiviteit en bijwerkingen te monitoren en te spiegelen aan de VKA's in de dagelijkse Nederlandse praktijk. Door het versterken van ketensamenwerking tussen voorschrijvers, (mee)behandelend artsen, apothekers en trombosediensten kunnen afspraken worden gemaakt om potentiële nadelige effecten op kwaliteit, veiligheid en doelmatigheid te voorkomen<sup>49</sup>. Via het monitoren en registreren van de werking en bijwerkingen kan een veilige introductie van de nieuwe middelen worden bewaakt. Om te zien hoe de middelen zich in de praktijk gedragen en wat de invloed is van de introductie op de (keten)zorg voor de patiënten, zouden bestaande trombosediensten kunnen fungeren als kenniscentrum en case-manager. Kleinere trombosediensten zouden eventueel een verdergaande samenwerking met elkaar kunnen aangaan om zodoende schaalgroottes te kunnen realiseren. Vanwege het goede logistieke apparaat en de ervaring met patiëntenbegeleiding zijn trombosediensten uitermate geschikt voor deze rol. Hierbij kan ook de zogenoemde 'Antistollingspas' worden ingezet ter ondersteuning bij het verkrijgen van inzicht hoe de inzet van nieuwe antistollingsmedicatie in de praktijk uitpakt. Vanaf 2011 verstrekt de Trombosesstichting Nederland deze Antistollingspas aan patiënten die onder behandeling zijn bij de trombosediensten. Het huidige doel van de Antistollingspas is om alle zorgverleners waar de patiënt onder behandeling staat of komt op de hoogte te stellen van het feit dat de betreffende patiënt antistollingsmiddelen gebruikt. Bij een mogelijke invoering van de nieuwe antistollingsmiddelen zal dit nog meer noodzakelijk zijn, omdat het bij deze middelen op dit moment niet mogelijk is om te meten of de patiënt deze antistollingsmiddelen gebruikt.

*Bezint eer ge begint*

De nog bestaande onduidelijkheden met betrekking tot de neveneffecten van de nieuwe antistollingsmedicatie en

het uniek georganiseerd systeem in Nederland waarbij de behandeling van trombosepatiënten met VKA plaatsvindt vanuit één van de regionale trombosediensten vraagt in het belang van de patiënten om een zorgvuldige en geleidelijke introductie van de nieuwe middelen. Een doelmatigheidsonderzoek om de kosteneffectiviteit van de nieuwe generatie antistollingsmedicatie, alsmede de bijwerkingen beter zichtbaar te maken, past in de visie van de FNT bij een zorgvuldige afweging.

De kwaliteit van de antistollingsbehandelingen is in Nederland, in vergelijking met andere landen zonder gespecialiseerde trombosediensten, hoog. Vooral het risico op tromboembolieën is met de Nederlandse antistollingsbehandeling laag ten opzichte van andere landen. Bovendien zijn ook de kosten per INR-meting in vergelijking met andere landen in Nederland gunstig. Zo zijn ten opzichte van België de kosten per INR-meting door de Nederlandse trombosediensten ongeveer 80% lager. Wanneer de Nederlandse trombosediensten verdwijnen is er geen 'fall back scenario' meer indien in de praktijk blijkt dat de werking van de nieuwe generatie antistollingsmedicatie niet conform verwachting is. De huidige deskundigheid, kwaliteit en efficiëntie is dan niet gemakkelijk en snel weer in Nederland op te bouwen. Het opheffen van de trombosediensten zou een vernietiging van kapitaal en 'know how' van een uniek, bewezen kwalitatief zorgsysteem betekenen.

## 7. Conclusie

De nog bestaande onduidelijkheden rondom de nieuwe antistollingsmedicatie, in combinatie met de huidige hoge kwaliteit en kostenefficiëntie van antistollingsbehandeling met VKA (Vitamine K-antagonisten - VKA), vraagt in het belang van de patiënten om een zorgvuldige afweging en geleidelijke introductie van de nieuwe generatie antistollingsmedicatie. Wanneer de Nederlandse trombosediensten verdwijnen is er geen 'fall back scenario' meer indien in de praktijk blijkt dat de werking van de nieuwe generatie antistollingsmedicatie niet conform verwachting is. De huidige deskundigheid, expertise, kwaliteit en efficiëntie van antistollingsbehandeling met VKA zal dan niet gemakkelijk en snel weer in Nederland zijn op te bouwen. Het opheffen van de trombosediensten zou een vernietiging van kapitaal en kennis van een uniek, bewezen kwalitatief zorgsysteem betekenen. Koester de waarde van de trombosediensten in Nederland, is het eenmaal weg dan is het weg.

### Hoge kwaliteit tegen lage kosten

Dankzij de unieke structuur van de Nederlandse trombosediensten bevindt de antistollings-behandeling in Nederland zich op een hoog kwaliteitsniveau. Een indicatie voor de kwaliteit is het percentage patiënten met een INR binnen de therapeutische range. Dit percentage is in Nederland ten opzichte van landen zonder gespecialiseerde trombosediensten, ongeveer 10% hoger. Vooral het risico op tromboembolieën ligt door de Nederlandse antistollingsbehandeling lager ten opzichte van andere landen. Zo is het risico op een tromboembolie voor patiënten met atriumfibrilleren



in Nederland, in vergelijking met de dagelijkse praktijk in de Verenigde Staten, naar schatting 25% lager. Dergelijke trombo-embolieën eindigen meestal in een beroerte. De kosten van verdere begeleiding en behandeling van deze sterk geïnvalideerde patiënten zijn in de praktijk aanzienlijk. Het risico op bloedingen bevindt zich op ongeveer hetzelfde niveau als dat van andere landen. Tegen deze hoge kwaliteit van de antistollingsbehandelingen in Nederland staan lage kosten. De jaarlijkse kosten voor de huidige reguliere behandeling bedragen € 250 per trombosepatiënt (exclusief aflevering via de apotheek).

## Hoge therapietrouw

Een belangrijke reden waarom het percentage patiënten met een INR binnen de therapeutische range in Nederland relatief hoog ligt, is de hoge therapietrouw van de patiënten die antistollingsmedicatie (VKA) gebruiken. Dankzij het hoge kennis- en expertiseniveau van de trombosedienst en haar medewerkers is deze therapietrouw zo hoog. De medewerkers vormen het eerste vangnet om veranderingen bij trombose-patiënten te signaleren en deze door te geven aan de doseerarts. Door deze unieke infrastructuur stopt naar schatting nog geen 1% van de mensen die VKA slikken binnen een jaar op eigen initiatief met de behandeling. Daarentegen stopt in Nederland en andere Westerse landen gemiddeld 50% van de patiënten met chronische aandoeningen binnen een jaar met het gebruik van de voorgeschreven medicatie.

## Nieuwe antistollingsmedicatie

De introductie van nieuwe antistollingsmedicatie voor het indicatiegebied atriumfibrilleren lijkt aanstaande. Deze nieuwe generatie middelen heeft als belangrijk voordeel boven de huidige antistollingsbehandeling, dat INR-metingen niet meer noodzakelijk zijn. Hierdoor blijft de patiënt de bloedafname en de bezoeken van en naar de trombosedienst bespaard. Het gaat om de nieuwe antistollingsmedicatie 'dabigatran' en 'rivaroxaban'. Dabigatran is sinds oktober 2010 toegelaten op de Amerikaanse markt voor het indicatiegebied atrium-fibrilleren. In september dit jaar vindt naar verwachting registratie plaats voor de Europese markt. Vervolgens zal naar alle waarschijnlijkheid het College van Zorgverzekeringen door de fabrikanten verzocht worden om de vergoedingsstatus van de nieuwe antistollingsmedicatie voor atriumfibrilleren te bepalen.

## Effectiviteit en veiligheid nieuwe antistollingsmedicatie?

Voordat tot toelating op de Nederlandse markt en vergoeding van de nieuwe antistollingsmedicatie wordt besloten, zal de vraag dienen te worden beantwoord wat de toegevoegde waarde c.q. kwaliteitsverbetering is van de nieuwe antistollingsmedicatie ten opzichte van de huidige Nederlandse. Bij een goede afweging dienen de volgende kanttekeningen meegenomen te worden:

- De in de grote internationale studies vergeleken standaardbehandeling is niet gelijk aan de Nederlandse standaardbehandeling met een hoog kwaliteitsniveau en de unieke structuur van de Nederlandse trombosediensten;
- Doordat regelmatige controles met de nieuwe middelen niet langer noodzakelijk zijn, zal de in de dagelijkse

praktijk bewezen effectiviteit en veiligheid van de nieuwe middelen in de studies door een lagere therapietrouw nadelig worden beïnvloed;

- Voor de nieuwe generatie antistollingsmedicatie is geen antidotum voor handen, die aangetoond in fase III onderzoek effectief bleek te zijn om in situaties (zoals bij een bloeding of spoedoperatie) de antistolling te kunnen couperen;
- Het scala aan bijwerkingen wordt meestal circa drie jaar na de introductie van een geneesmiddel bekend. Atriumfibrilleren komt relatief veel voor bij oudere kwetsbare patiënten, die veelal aan meerdere aandoeningen (comorbiditeit) leiden. Het lijkt onwenselijk om deze kwetsbare groep ouderen met complexe pathologie direct over te zetten naar de nieuwe generatie antistollingsmiddelen.

## Aanzienlijke meerkosten nieuwe antistollingsmedicatie te rechtvaardigen?

Naast de effectiviteit en veiligheid van de nieuwe antistollingsmedicatie is ook het kostenperspectief van belang. De kosten voor dabigatran, op basis van het huidige prijsniveau, bedragen per patiënt jaarlijks € 1.643 en voor rivaroxaban jaarlijks € 3.862. Dit is ruim 6 maal, respectievelijk ruim 15 maal meer dan de kosten van de huidige reguliere behandeling met VKA en INR-metingen door de trombosediensten. Wanneer de circa 211.000 patiënten met atriumfibrilleren zouden worden overgezet naar dabigatran zou dat een kostenstijging van ongeveer € 300 miljoen betekenen. Voor rivaroxaban zelfs ruim € 750 miljoen, een stijging van 15% van de totale kosten voor de gehele farmaceutische zorg in Nederland, zonder dat aantoonbare kwaliteitsverbetering in de Nederlandse situatie wordt bereikt.

De huidige antistollingsbehandeling in Nederland staat op een hoog niveau tegen lage kosten. Een positionering die met de nieuwe antistollingsmedicatie noch wordt overtroffen, noch wordt geëvenaard. In voorliggende uitgebreide studie 'Waarde van trombosediensten in Nederland' van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) wordt deze stelling onderbouwd.

55

## Bijlage 1: Geraadpleegde bronnen

### Samenstelling klankbordgroep

Organisatie	Contactpersoon
FNT	O.D.M. Paauwe-Insinger
Trombosedienst Dordrecht/Gorinchem	Dr. P.B. Berendes

### Geïnterviewden

Organisatie	Contactpersoon
Academisch Ziekenhuis Maastricht	Prof. Dr. H. ten Cate
Avoord Zorg en Wonen	Drs. M.W.F. van Leen
Trombosedienst Groningen	Drs. G. Piersma-Wichers
Trombosedienst Leiden en Omstreken	Dr. F.J.M. van der Meer



## Bijlage 2: Geraadpleegde bronnen

- 1 Federatie van Nederlandse Trombosediensten. De Kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonisten. Voorschoten, mei 2010.
- 2 RIVM. Risico's en gebrekkige afstemming in de trombosezorg. Bilthoven, 2010.
- 3 Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting Medische Jaarverslagen 2009. Voorschoten, september 2010.
- 4 Stalenhoef A. Interview met Jan Heeringa: Dilemma's bij de behandeling van atriumfibrilleren. *Huisarts & Wetenschap* 2009; 11: 547 – 548.
- 5 CBS. StatLine databank.
- 6 Langenberg M, et al. Atrial fibrillation in elderly patients: prevalence and comorbidity in general practice. *BMJ* 1996; 313: 1534.
- 7 Van der Werf G, et al. Comorbiditeit en comediatie bij patiënten met boezembfibrilleren. *Huisarts & Wetenschap* 2003; 14: 813-818.
- 7 Boode BSP, et al. NHG-Standaard Atriumfibrilleren (eerste herziening) 2009.
- 9 Hacke W, et al. Baseline characteristics of the ROCKET AF study: comparison with recent atrial fibrillation studies 2010.
- 10 Ten Cate H, Hamulyák K. Revolutie in antistollingsbehandeling? *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2007; 4: 41-50
- 11 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Keten trombosezorg niet sluitend. Den Haag, oktober 2010.
- 12 Van Geest-Daalderop JHH, et al. Omvang en kwaliteit van antistollingsbehandeling met cumarinederivaten door de Nederlandse trombosediensten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 730-735.
- 13 Rosendaal FR, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236-239.
- 14 Henskens Y, et al. Therapiemonitoring van antistollingsbehandeling. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2007 33: 238-243.
- 15 Van 't Land R, Paauwe-Insinger O. Trombosepatiënt doseert cumarines zelf. *Pharmaceutisch Weekblad* 2009; 44: 12-13.
- 16 Van den Bemt PMLA, et al. Hospital Admissions related to medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport. Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy. Utrecht, november 2006.
- 17 Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting Medische Jaarverslagen 2007. Voorschoten, september 2008.
- 18 Veeger N. Proefschrift Individual approach towards optimal oral anticoagulation. Rijksuniversiteit Groningen. Groningen, februari 2010.
- 19 Stichting Farmaceutische Kengetallen. Volgens eigen recept bereid. *Pharmaceutisch Weekblad* 2005; 38: 1177
- 20 Analyse Sanquin.
- 21 Federatie van Nederlandse Trombosediensten en de Trombosedienst Nederland. Informatie voor mensen met trombose. Voorschoten, 2006.
- 22 Schatting op basis van de geïnterviewde vertegenwoordigers van trombosediensten.
- 23 Torn M, et al. Optimal Level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1203-1209.
- 24 Sorensen SV, et al. Cost-effectiveness of warfarin: trial versus "real-world" stroke prevention in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009; 157:1064-1073.
- 25 Koertke H. INR self-management following mechanical heart valve replacement. *J. Thromb Thrombolysis* 2000; 9 Suppl 1 S41-5.
- 26 Horstkotte D, et al. Improvement of prognosis by home prothrombin estimation in patients with life-long anticoagulant therapy. *Eur Heart J*, 1996; 17: 230.
- 27 Boulanger L, et al. Pattern of use of antithrombotic therapy and quality of anticoagulation among patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006; 60:258-264.
- 28 Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for Action. World Health Organization. Geneva, 2003.
- 29 Herings RMC. Chronische Farmacotherapie Voortgezet. PHARMO Instituut. Utrecht, 200.
- 30 Nelissen-Vrancken M. Therapietrouw hoofdstuk 18. DGV, Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik. Utrecht, februari 2006.
- 31 Stichting artsenzorglaboratorium en trombosedienst Koog aan de Zaan. Jaarrekening 2009.
- 32 College voor Zorgverzekeringen. CFH-rapport 09/03: Rivaroxaban (Xarelto). Diemen, februari 2009.
- 33 College voor Zorgverzekeringen. GIP databank.
- 34 Gailly J, et al. Gebruik van point-of-care systemen bij patiënten met orale anticoagulatie: een Health Technology Assessment KCE reports 117A. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Brussel, november 2009.
- 35 Taborski U, et al. Cost-Effectiveness of Self-Managed Anticoagulant Therapy in Germany. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1999; 25: 103-107.
- 36 Connock, M, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modeling. *Health Technology Assessment* 2007; 11: iii-iv, ix-66.
- 37 CPT Code/Relative Value Search. American Medical Association. CPT code 99363 en 99364.
- 38 Medical Services Advisory Committee. The use of INR point-of-care testing in general practice. MSAC application 2071. Assessment report. Canberra, may 2005.
- 39 Economische statistieken CPI inflatie. Global-Rates.com.
- 40 Australian Bureau of Statistics. Consumer Price Index 27 oct 2010.
- 41 ABN AMRO. Euronoteringen, 15 maart 2011.
- 42 Ten Cate H, Hamulyák K. Revolutie in antistollingsbehandeling. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2007; 4:41-50.
- 43 College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas.
- 44 U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Pradaxa to prevent stroke in people with atrial fibrillation. Silver Spring, 19 October 2010.
- 45 Connolly SJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1139-1151.
- 46 The Executive Steering Committee. Rivaroxaban-Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study. *American Heart Journal* 2010; 156: 340-347.
- 47 College voor Zorgverzekeringen. Lasten Zvw 2007-2010.
- 48 Van Leen M, et al. Nieuwe orale antistollingsmiddelen, winst of verlies?. *Tijdschrift voor Ouderengeneeskunde* 2010; 4: 159-161.
- 49 Brouwers JRB, et al. Nieuwe antistollingsmiddelen. *Medisch Contact* 2010; 22: 1016-1019.





## Opening Trombose-expertisecentrum Maastricht

Ada de Bruijn, beleidsmedewerker FNT

**Hoe kan een trombose expertisecentrum zich meer profileren dan door het organiseren van een symposium moeten de initiatiefnemers gedacht hebben. Immers expertise is kennis en dat is aanwezig in Maastricht en dat willen we uitdragen.**

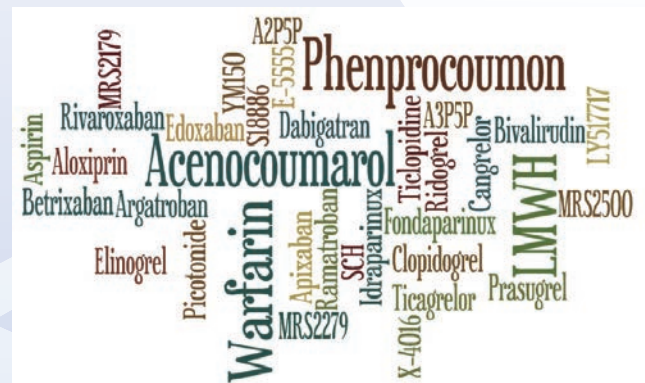
Op woensdag 7 november werd in het AMC te Maastricht het trombose-expertisecentrum (TEC) officieel geopend met een symposium getiteld: "Trombose mij een zorg?" Dat deze opening reden is voor een feestje werd duidelijk met een glaasje champagne bij binnenkomst.

De directe aanleiding voor het initiatief zo legde de voorzitter van de Raad van Bestuur uit, was de vraag van de ziekenhuisdirectie om de 77 ziekenhuisprotocollen met betrekking tot antistolling te reviseren c.q. te saneren tot een geringer aantal ziekenhuisbrede richtlijnen. Dit met als doel het aantal incidenten rondom antistolling naar beneden te brengen. Een team van stollingsdeskundigen heeft zich vervolgens met deze opdracht in een samenwerking gebundeld en deze tot expertisecentrum verklaard, kortweg TEC. De opening betreft geen poli, gebouw of concrete afdeling maar de officiële aftrap voor de samenwerking die efficiency en effectiviteit be-

oogt te realiseren tussen alle partijen binnen de academische setting die te maken hebben met de antistollingsbehandeling. Belangrijke initiators voor het centrum zijn Arina en Hugo ten Cate en Karly Hamulyak.

Tijdens het symposium kwamen diverse sprekers aan bod en was in het programma een onderscheid gemaakt in een klinisch en een poliklinisch deel.

De avond werd afgesloten met een discussie over prikkelende stellingen die vanwege het actuele karakter interessante stof tot discussie leverden. Gedurende de borrel na afloop ging deze discussie zoals u zult begrijpen nog even door.



# Nierziekte en veneuze trombose

G. Ocak,<sup>1</sup> C.Y. Vossen,<sup>1,2</sup> W.M. Lijfering<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Afdeling Medische Genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

## Correspondentie adres:

Dr. Willem M. Lijfering, afdeling Klinische Epidemiologie  
Email: w.m.lijfering@lumc.nl

## Samenvatting

Onderzoek van de laatste jaren toont aan dat nierziekte geassocieerd is met veneuze trombose. Dit overzichtsartikel vat de huidige literatuurgegevens samen over de relatie tussen nierziekte en veneuze trombose, en gaat in op de mechanismen die deze relatie kunnen verklaren en de mogelijke klinische implicaties van deze bevindingen.

## Inleiding

Veneuze trombose treedt op bij ongeveer 1-2 per 1000 individuen per jaar.<sup>1</sup> Klassieke risicofactoren voor het ontwikkelen van veneuze trombose zijn onder andere maligniteiten, hospitalisatie, pilgebruik en zwangerschap/kraamperiode.<sup>2</sup> Uit recent onderzoek blijkt dat ook klassieke arteriële cardiovasculaire risicofactoren, zoals roken en overgewicht, de kans op veneuze trombose verhogen.<sup>3-6</sup> Ook nierziekte, een andere klassieke risicofactor voor arteriële cardiovasculaire ziekten, is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombose.<sup>7</sup>

**58** Dit overzichtsartikel vat de huidige literatuurgegevens samen over de relatie tussen nierziekte en veneuze trombose en mogelijke achterliggende mechanismen. Wij gaan hierbij specifiek in op de gevonden associatie tussen stadia van nierinsufficiëntie en veneuze trombose. Daarnaast worden mogelijke klinische implicaties van deze bevindingen besproken.

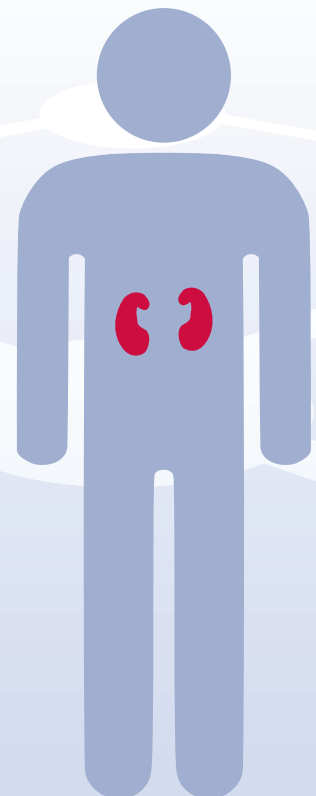
## Definitie en classificatie van nierziekte

Chronische nierinsufficiëntie wordt vastgesteld op grond van het niveau van nierfunctie en nierschade.<sup>8</sup> Het niveau

van nierfunctie wordt meestal uitgedrukt als geschatte creatinineklaring, ook wel aangeduid als eGFR (estimated glomerular filtration rate; geschatte glomerulaire filtratie snelheid). De MDRD-formule (Modification of Diet in Renal Disease Study equation) is een vaak gebruikte methode om de GFR te schatten op basis van geslacht, ras, leeftijd en serumcreatininewaarden.<sup>9</sup> Bij nierschade zijn er pathologische afwijkingen aanwezig in nierweefsel, in bloed- of in urinetests, of wordt nierschade gevonden bij beeldvormend onderzoek. Albuminurie is een van de belangrijkste uitingen van nierschade. Bij chronische nierinsufficiëntie is albuminurie aangetoond of is de eGFR minder dan 60 ml/min gedurende minimaal drie maanden op basis van de internationaal erkende richtlijnen van de National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI).<sup>10</sup> De prevalentie van chronische nierinsufficiëntie in de bevolking werd geschat op 13% op basis van deze indeling.<sup>10,11</sup> Chronische nierinsufficiëntie wordt in vijf stadia ingedeeld op basis van de nierfunctie en de aanwezigheid van nierschade (albuminurie) (Tabel 1). Individuen met stadium 5 chronische nierinsufficiëntie komen in aanmerking voor dialyse of transplantatie.

## Chronische nierinsufficiëntie stadia 1-4 en veneuze trombose

Een aantal recente, grote populatie-onderzoeken hebben aangetoond dat chronische nierinsufficiëntie een verhoogd risico op veneuze trombose geeft.<sup>12-15</sup> Figuur 1 toont de resultaten van deze onderzoeken. In het Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) onderzoek (n=19 073) hadden individuen met chronische nierinsufficiëntie stadium 3 of 4 een tweemaal (2,1-voudig) verhoogd risico op veneuze trombose in vergelijking met individuen met een eGFR >90 ml/min na correctie voor leeftijd, geslacht en ras.<sup>12</sup> De incidentie van veneuze trombose was 4,5 per 1000 individuen per jaar voor individuen met chronische



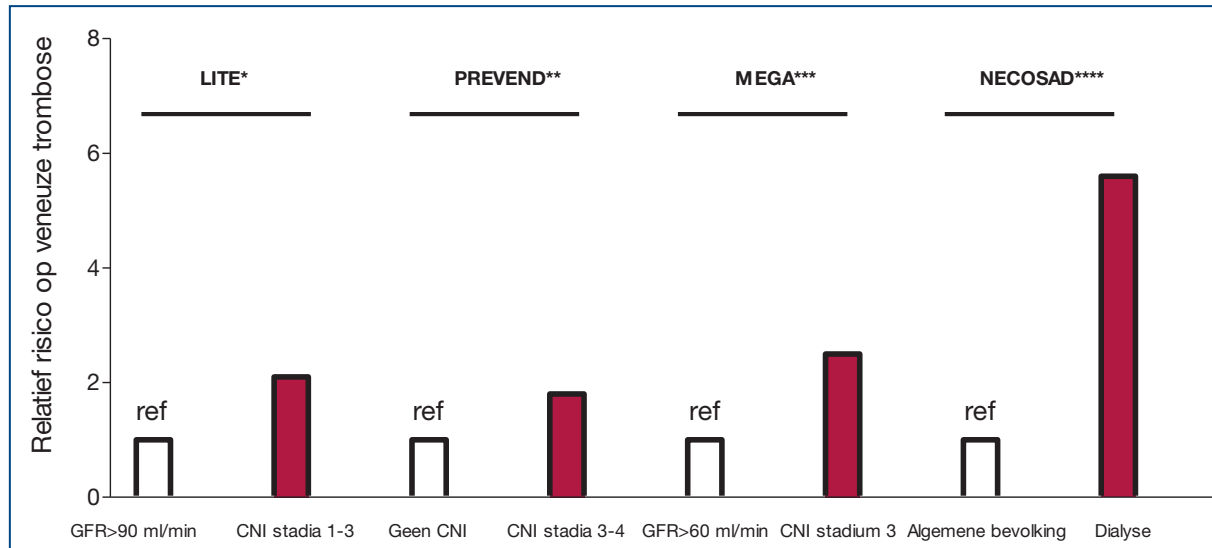
**Tabel 1.** Indeling van chronische nierinsufficiëntie op basis van de National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) richtlijnen<sup>10</sup>

Stadium	GFR (ml/min)	Nierschade Albuminurie (>30 mg per 24 uur)
1	>90	Ja
2	60-90	Ja
3	30-60	nvt*
4	15-30	nvt*
5	<15	nvt*

GFR=glomerular filtration rate. \*nvt = niet van toepassing, stadia 3-5 worden alleen gedefinieerd op basis van de GFR



**Figuur 1.** Relatief risico op veneuze trombose in chronische nierinsufficiëntie stadia



Etiology (LITE) onderzoek<sup>12</sup>, het \*\*Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) onderzoek<sup>13</sup>, \*\*\*het Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis (MEGA) onderzoek<sup>14</sup> en het \*\*\*\* het Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) onderzoek<sup>15</sup>

nierinsufficiëntie stadium 3 of 4 en 1,5 per 1000 individuen per jaar voor individuen met een eGFR > 90 ml/min. Overigens lag er bij dit cohort onderzoek gemiddeld 12 jaar tussen de bloedafname voor nierfunctie bepalingen en het optreden van veneuze trombose. Omdat er in deze lange tijdsperiode ongetwijfeld meer individuen nierfalen ontwikkelden, zal deze zogenaamde 'misclassificatie' tot een onderschatting van het risico geleid hebben. Vanuit het Nederlandse Prevention of Renal and Vascular Disease (PREVEND) onderzoek (n=8495) werd vrijwel een gelijke uitkomst gerapporteerd: individuen met chronische nierinsufficiëntie stadia 1 tot en met 3 hadden een bijna tweemaal (1,8-voudig) verhoogd risico op het ontwikkelen van veneuze trombose.<sup>13</sup> De incidentie voor veneuze trombose was 3,7 per 1000 persoonsjaren voor chronische nierinsufficiëntie stadia 1-3 en 1,3 per 1000 persoonsjaren voor individuen zonder chronische nierinsufficiëntie. Daarnaast werd in een groot patiëntcontrole onderzoek vanuit het Nederlandse Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis (MEGA) (n=2473 patiënten met veneuze trombose en n=2936 controle individuen) onderzoek een 2,5-voudig verhoogd risico op veneuze trombose aangetoond voor patiënten met een stadium 3 chronische nierinsufficiëntie ten opzichte van individuen met een eGFR > 60 ml/min.<sup>14</sup> Deze studies tonen dus allemaal een relatie aan tussen vroege stadia nierziekte (stadia 1-4) en veneuze trombose. De relatie tussen stadium 5 chronische nierinsufficiëntie en veneuze trombose werd niet onderzocht in deze onderzoeken.

Het is vooralsnog onduidelijk of nierziekte zelf is geassocieerd met veneuze trombose of dat onderliggende gemeenschappelijke factoren (zoals obesitas, roken, hypertensie, diabetes, hyperlipidemie en vaatschade) tot beide ziekten kunnen leiden. Een verhoogde stollingsneiging bij nierpatiënten zou de relatie tussen nierziekte en veneuze trombose gedeeltelijk kunnen verklaren. Patiënten met een chronische nier-

insufficiëntie hebben verhoogde bloedwaarden van stollingsfactor VII, VIII en von Willebrandfactor waarvan bekend is dat zij het risico op trombose verhogen.<sup>16, 17</sup> Het is onduidelijk waarom patiënten met een chronische nierinsufficiëntie een verhoogde stollingsneiging hebben, maar mogelijk wordt de verhoogde stollingsneiging veroorzaakt door aanwezigheid van vaatschade in patiënten met een chronische nierinsufficiëntie. Daarnaast kan immobilisatie van patiënten met nierziekte veneuze stase en daarmee veneuze trombose tot gevolg hebben. Kortom, er is overduidelijk een relatie aangetoond, maar over mogelijke mechanismen tasten wij nog in het duister.

### Dialyse en veneuze trombose

Algemeen wordt aangenomen dat patiënten met een stadium 5 chronische nierinsufficiëntie een lager risico op veneuze trombose hebben dan de algemene bevolking.<sup>18, 19</sup> Er kunnen echter vraagtekens worden gezet bij deze algemene opvatting wanneer we naar de achterliggende informatie uit de literatuur kijken. Alhoewel vier autopsiestudies hebben aangetoond dat de prevalentie van veneuze trombose lager was in overleden dialysepatiënten dan in overledenen die geen dialyse als behandeling hadden<sup>18-21</sup>, zijn deze onderzoeken onbetrouwbaar. Slechts een fractie van alle overledenen ondergaat een autopsie zodat er geen goede vergelijkingsgroep is. Daarnaast wordt gesuggereerd dat een verhoogde bloedingsneiging in patiënten met een zeer ernstige nierinsufficiëntie beschermend werkt tegen veneuze trombose. De verhoogde bloedingsneiging wordt veroorzaakt door bloedplaatjesdysfunctie (uremische trombocytopathie) als gevolg van onder andere anemie door een verminderde erythropoëtine (EPO) productie en door de uremie.<sup>22</sup> Door huidige behandelingen met dialyse en EPO komen de ernstige bloedingen minder voor. Het is dus de vraag in hoeverre een bloedplaatjesdysfunctie veneuze trombose kan voorkomen, met name ook gezien de correctie door therapie. Er zijn weinig onderzoeken die het



risico op veneuze trombose hebben onderzocht in mensen met chronische nierinsufficiëntie stadium 5, veelal dialyse patiënten.

In een recent onderzoek vanuit het Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) werd in tegenstelling tot de autopsiestudies gevonden dat dialyse patiënten juist een bijna zesmaal (5,6-voudig) verhoogd risico hadden op veneuze trombose in vergelijking met de algemene bevolking na correctie voor leeftijd en geslacht (Figuur 1).<sup>15</sup> De incidentie van veneuze trombose was 12,3 per 1000 individuen per jaar in dialysepatiënten. Een ander onderzoek uit de Verenigde Staten vond een achtmaal verhoogd risico voor longembolieën in dialysepatiënten in vergelijking met individuen zonder een nierinsufficiëntie.<sup>23</sup> Deze onderzoeken suggereren dus juist een verhoogd risico op veneuze trombose in de dialysepatiënten.

Een eventueel verhoogd risico op veneuze trombose zou verklaard kunnen worden door de hoge prevalentie van risicofactoren voor veneuze trombose in dialysepatiënten (immobilisatie, verhoogde waarden van procoagulante stollingsfactoren, oudere leeftijd, vaatschade).<sup>24</sup> Daarnaast kan stolselvorming door gebruik van shunts en katheters voor hemodialyse leiden tot een hogere incidentie van diepe veneuze trombose en longembolie. Ook de hoge dosis EPO die dialysepatiënten krijgen kan een oorzaak zijn van een verhoogd risico op veneuze trombose.

### Nefrotisch syndroom en veneuze trombose

Een bijzondere uiting van een nierziekte is het nefrotisch syndroom. Het nefrotisch syndroom kenmerkt zich door massaal eiwitverlies in de urine (>3,5 gram per 24 uur), oedeemvorming, hyperlipidemie en hypoalbuminemie. Verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat het nefrotisch syndroom een risicofactor is voor veneuze

trombose.<sup>25-28</sup> Een van de grotere onderzoeken vond bij 298 patiënten met het nefrotisch syndroom en een gemiddelde volgtijd van 10 jaar, hoge incidenties voor veneuze trombose met een achtvoudig verhoogd risico op veneuze trombose in patiënten met het nefrotisch syndroom in vergelijking met de algemene bevolking.<sup>27</sup> De ratio tussen de mate van eiwitverlies in de urine en het albuminegehalte in het bloed bleek een goede voorspeller voor het optreden van veneuze trombose. Iedere gram toename in het eiwitverlies was, bij dezelfde albumine bloedspiegel, geassocieerd met een bijna zesvoudig verhoogd risico op veneuze trombose. Het risico op veneuze trombose was het hoogst in de eerste zes maanden na de diagnose van het nefrotisch syndroom (meer dan 100-voudig verhoogd risico op veneuze trombose).

Het is vooralsnog onduidelijk hoe het nefrotisch syndroom leidt tot veneuze trombose. Er is aangetoond dat patiënten met het nefrotisch syndroom het stollingsremmend eiwit antitrombine in de urine verliezen, wat ook zou kunnen leiden tot een verhoogde stollingsneiging en daarmee tot veneuze trombose.<sup>29,30</sup> Dit is echter niet bevestigd in andere studies.<sup>31,32</sup> Andere mogelijke oorzaken voor het optreden van veneuze trombose in patiënten met het nefrotisch syndroom zijn het verlies van proteïne C en S in de urine, verhoogde waarden van factor VIII, corticosteroid en diuretica gebruik.<sup>33</sup>

### Conclusie

Nierziekte en veneuze trombose zijn met elkaar geassocieerd maar het mechanisme is nog onduidelijk. Vooral patiënten met het nefrotisch syndroom hebben een sterk verhoogd risico op veneuze trombose in de eerste 6 maanden. Verder onderzoek moet uitwijzen wat mogelijke mechanismen zijn dat deze associatie verklaart en welke andere hoogrisico groepen dan patiënten met het nefrotisch syndroom baat zouden hebben bij tromboseprofyaxe.

### Referenties

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692-9.
2. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;1-12.
3. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117:93-102.
4. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008;83:97-102.
5. Pomp ER, le CS, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-96.
6. Lijfering WM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Middeldorp S, Kamphuisen PW. De relatie tussen veneuze trombose en arteriële cardiovasculaire aandoeningen: veneuze trombose behandelen met statine? *Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:58-63.
7. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
8. Work Group and Evidence Review Team Membership. PART 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S46-S75.
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2 Suppl 1):S1-266.
11. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
12. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:135-40.





13. Ocak G, Verduijn M, Vossen CY et al. Chronic kidney disease stage 1-3 increases risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2428-35.
14. Ocak G, Lijfering WM, Verduijn M, Dekker FW, Vossen CY, Rosendaal FR. Chronic kidney disease and risk of venous thrombosis: an indication for thromboprophylaxis? *J Thromb Haemost* 2011;9(Supplement S2):764.
15. Ocak G, Vossen CY, Rotmans JI et al. Venous and arterial thrombosis in dialysis patients. *Thromb Haemost* 2011;106:1046-52.
16. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried LF, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol* 2008;9:9.
17. Shlipak MG, Fried LF, Crump C et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87-92.
18. Mossey RT, Kasabian AA, Wilkes BM, Mailloux LU, Susin M, Bluestone PA. Pulmonary embolism Low incidence in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1982;142:1646-8.
19. Rotter W, Roettger P. Comparative pathologic-anatomic study of cases of chronic global renal insufficiency with and without preceding hemodialysis. *Clin Nephrol* 1973;1:257-65.
20. Guntupalli K, Soffer O, Baciewicz P. Pulmonary embolism in end stage renal disease. *Intensive Care Med* 1990;16:405-7.
21. Wiesholzer M, Kitzwogger M, Harm F et al. Prevalence of preterminal pulmonary thromboembolism among patients on maintenance hemodialysis treatment before and after introduction of recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1999;33:702-8.
22. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994;46:287-96.
23. Kumar G, Sakhija A, Taneja A et al. Pulmonary Embolism in Patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1584-90.
24. Casserly LF, Dember LM. Thrombosis in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2003;16:245-56.
25. Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med* 2008;121:226-30.
26. Llach F, Koffler A, Finck E, Massry SG. On the incidence of renal vein thrombosis in the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 1977;137:333-6.
27. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008;117:224-30.
28. Velasquez FF, Garcia PN, Ruiz MN. Idiopathic nephrotic syndrome of the adult with asymptomatic thrombosis of the renal vein. *Am J Nephrol* 1988;8:457-62.
29. Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978;65:607-13.
30. Vaziri ND, Paule P, Toohey J et al. Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 1984;144:1802-3.
31. Mehls O, Andrassy K, Koderisch J, Herzog U, Ritz E. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Pediatr* 1987;110:862-7.
32. Robert A, Olmer M, Sampol J, Gugliotta JE, Casanova P. Clinical correlation between hypercoagulability and thrombo-embolic phenomena. *Kidney Int* 1987;31:830-5.
33. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006;118:397-407.

## Felicities voor trombosediensten te Lelystad en Maastricht



Van links naar rechts: Maurice Warnier, Arina ten Cate, Jolande Claessens, Hugo ten Cate en Odette Paauwe-Insinger

De trombosediensten te Maastricht en te Lelystad hebben afgelopen zomer van de Raad van Accreditatie bericht ontvangen dat zij geaccrediteerd zijn. De formele uitreiking van het certificaat moet nog plaatsvinden maar de FNT feliciteert hierbij beide diensten alvast graag. Toevallig was Odette Paauwe, de dag nadat de leiding van de Trombosedienst Maastricht het bericht had ontvangen in Maastricht. Reden om een felicitatiebezoekje aan de dienst te brengen.

# Stabiliteit van bloedmonsters bij 10 °C en bij 37 °C voor PT/INR bepaling met Hepato Quick

Ton van den Besselaar<sup>1</sup> en Felix van der Meer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> RELAC laboratorium, Afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, en

<sup>2</sup> Trombosedienst Leiden en Omstreken

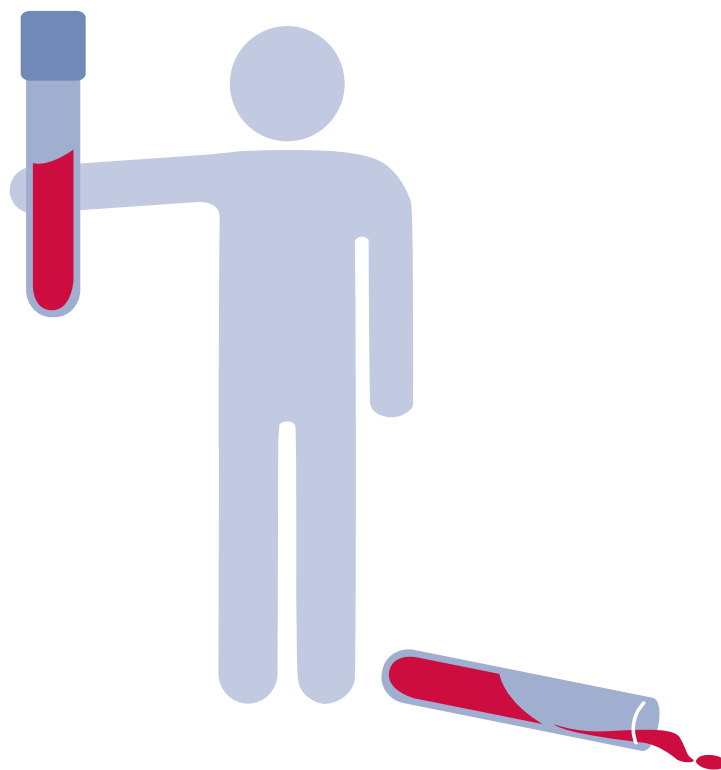
## Inleiding

De voormalige Stichting Subcommissie Stolling en de daaruit voortgekomen Sectie Stolling van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML) hebben sinds 1995 "Preanalytische voorschriften voor stollingsbepalingen" uitgegeven. In de loop van de jaren zijn deze voorschriften regelmatig aangepast aan nieuwe inzichten. De meest recente versie dateert van juni 2012.<sup>1</sup>

Voor het bewaren van bloed en plasma voor de PT/INR bepaling zijn de volgende voorschriften gegeven: "Niet-gecentrifugeerde en gecentrifugeerde bloedmonsters voor de PT/PT-INR bepaling moeten, in een niet geopende buis, bij 18 – 24 °C worden bewaard. De bepaling moet binnen 24 uur worden uitgevoerd. Bewaren bij 2 – 4 °C kan koude activatie van factor VII geven, waardoor de resultaten van de PT kunnen veranderen. Sommige PT reagens – apparaat combinaties zijn gevoeliger dan andere en geven na 24 uur of zelfs binnen 6 – 24 uur bewaren van niet gecentrifugeerd bloed een grote verandering te zien, zowel bij kamertemperatuur als bij 4 – 6 °C. Laboratoria worden daarom aangeraden dit voor de eigen reagens – apparaat combinatie te controleren. Bloedmonsters voor de PT/PT-INR mogen niet langer dan 6 uur bij 37 °C worden bewaard, wat van belang is voor het transport per auto op warme dagen."<sup>1</sup>

De invloed van de bewaaromstandigheden van bloedmonsters op de resultaten van de PT/INR bepaling werd oorspronkelijk onderzocht met het reagens Thrombotest.<sup>2,3</sup> Verkorting van de stollingstijden werd waargenomen bij 4 °C, 22 °C, en 40 °C.<sup>3</sup> Na 5 uur bewaren van de bloedmonsters werd de grootste verkorting waargenomen bij 40 °C.<sup>3</sup> De auteur van de genoemde studie meldde dat haar trombosedienst had besloten om in een zomer met extreem hoge temperaturen de bloedmonsters tijdens het transport in de auto in koelboxen te bewaren.<sup>3</sup> Het artikel vermeldde niet welke temperatuur in de koelboxen werd bereikt. Ook zonder het gebruik van koelboxen zal de buitentemperatuur in de winter in het algemeen lager dan 18 °C zijn. Het is niet bekend wat de invloed op de PT/INR is van bewaren van bloedmonsters bij temperaturen tussen 4 °C en 18 °C.

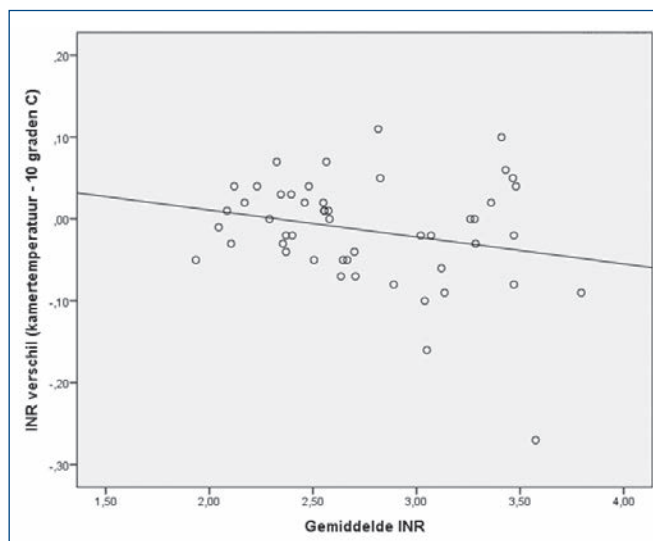
In dit artikel beschrijven wij de resultaten van een onderzoek. Gedurende vriesperioden in de winter en hittegolven in de zomer werd de temperatuur gemeten in de boxen waarin de bloedmonsters werden vervoerd in de auto's van de trombosedienst Leiden. De geregistreerde minimum en maximum temperaturen waren respectievelijk 10° C en 37° C. In het hier beschreven onderzoek werden de bloedmonsters bij 10 °C respectievelijk 37 °C bewaard voordat de PT/



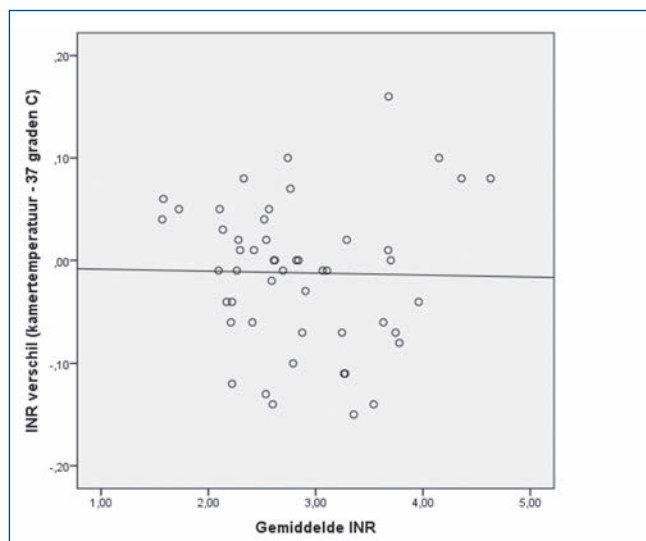
INR werd bepaald. De PT/INR werd in dit onderzoek met Hepato Quick bepaald.

## Materialen en Methoden

Patiënten onder behandeling met vitamine K-antagonisten werden gevraagd aan het onderzoek deel te nemen. Bij iedere patiënt werden twee bloedmonsters afgenomen. Bloedmonsters werden verkregen door venapunctie en werden opgevangen in S-Monovette buizen met 0.106 mol/l trinitriumcitraatoplossing (Sarstedt, Nümbrecht, Duitsland). Van iedere patiënt werd één bloedmonster bewaard bij kamertemperatuur (routinemethode) en een tweede monster in een koelkast bij 10 °C. De bij kamertemperatuur bewaarde buizen werden gecentrifugeerd bij 2700×g gedurende 15 minuten en vervolgens werd de PT/INR bepaald met Hepato Quick op de STA-Evolution. De bewaartijd van de bloedmonsters in de koelkast varieerde van 250 tot 305 minuten. Na het bewaren in de koelkast werden de monsters gecentrifugeerd en ongeveer 30 minuten later werd de PT/INR van de monsters bepaald met Hepato Quick op de STA-Evolution. De monsters werden afgenomen en behandeld op vijf opvolgende werkdagen. Ongeveer een maand later werd de studie herhaald met andere bloedmonsters maar nu werd van iedere patiënt één bloedmonster bewaard in een broedstof bij 37 °C in plaats van bij 10 °C. De verschillen tussen bewaren bij 10 °C (of bij 37 °C) en bij kamertemperatuur werden geanalyseerd met Student's t-toets op gepaarde waarnemingen en met een difference plot volgens Bland en Altman.<sup>4</sup> (zie Intermezzo)



**Figuur 1.** Bland-Altman plot van INR uitslagen van bloedmonsters bewaard bij kamertemperatuur en bij 10 °C. Een lineaire regressielijn is in de plot weergegeven. De INR bias en het 95% betrouwbaarheidsinterval van het INR verschil zijn:  $-0,014 \pm 0,131$ .



**Figuur 1.** Bland-Altman plot van INR uitslagen van bloedmonsters bewaard bij kamertemperatuur en bij 37 °C. Een lineaire regressielijn is in de plot weergegeven. De INR bias en het 95% betrouwbaarheidsinterval van het INR verschil zijn:  $-0,012 \pm 0,141$ .

## Resultaten

### Vergelijking kamertemperatuur vs. 10 °C

In totaal werden bloedmonsters van 50 patiënten geanalyseerd. Het relatieve verschil tussen de INR van het monster bewaard bij kamertemperatuur en de INR van het monster bewaard bij 10 °C is weergegeven in een Bland-Altman plot (Figuur 1). De correlatie tussen het relatieve INR verschil en de gemiddelde INR was niet significant ( $P > 0,05$ ). Het gemiddelde verschil van alle 50 monsters was  $-0,43\%$ . Dit was niet significant ( $P > 0,05$ ).

### Vergelijking kamertemperatuur vs. 37 °C

In totaal werden bloedmonsters van 50 patiënten geanalyseerd. Het relatieve verschil tussen de INR van het monster bewaard bij kamertemperatuur en de INR van het monster bewaard bij 37 °C is weergegeven in een Bland-Altman plot (Figuur 2). De correlatie tussen het relatieve INR verschil en de gemiddelde INR was niet significant ( $P > 0,05$ ). Het gemiddelde verschil van alle 50 monsters was  $-0,37\%$ . Dit was niet significant ( $P > 0,05$ ).

### Intermezzo: Bland-Altman Plot

Biomedische onderzoekers moeten wel eens twee assays vergelijken (bijvoorbeeld een nieuwe assay ten opzichte van een reeds beproefde) om na te gaan of de nieuwe assay de beproefde assay kan vervangen. Een Bland-Altman plot is een methode om de mate van overeenstemming tussen twee verschillende assays te analyseren. Bland en Altman stellen dat twee methoden of assays die bedoeld zijn om dezelfde parameter of eigenschap te meten, een goede correlatie moeten hebben indien een serie monsters wordt gekozen waarin de betreffende parameter aanzienlijk varieert. Een hoge correlatiecoëfficiënt is een belangrijke aanwijzing dat de gekozen monsters een grote spreiding van de betreffende parameter vertonen. Een hoge correlatiecoëfficiënt betekent echter niet automatisch dat er ook een goede overeenstemming tussen de twee assays bestaat.

Hoe wordt een Bland-Altman plot geconstrueerd? Beschouw een set van  $n$  monsters (bijvoorbeeld plasmamonsters met onbekende INR). Beide assays of meetmethoden worden toegepast op ieder monster wat resulteert in  $2n$  uitslagen. Elk van de  $n$  monsters wordt in de Bland-Altman plot weergegeven door het gemiddelde van de twee metingen op de horizontale as ( $x$ -as) te plaatsen en het verschil tussen de twee metingen op de verticale as ( $y$ -as). Een lineaire regressielijn geeft aan of er trend bestaat van de verschillen met toenemend gemiddelde van de meting. Bij een Bland-Altman analyse is het gebruikelijk om het gemiddelde verschil ("bias") van de  $n$  monsters en het 95% betrouwbaarheidsinterval van de verschillen te berekenen. Het 95% interval wordt berekend als "bias  $\pm t \times SD$ " waarin  $SD$  de standaarddeviatie van het verschil is. De waarde van  $t$  is afhankelijk van het aantal monsters ( $n$ ). Bij  $n = 60$  is  $t = 2$ .

De Bland-Altman plot en het 95% interval zijn een hulpmiddel om te beoordelen of twee assays goed overeenkomen en door elkaar mogen worden gebruikt. Tenslotte moet de onderzoeker nagaan of het 95% interval binnen klinisch aanvaardbare verschillen valt.



## Discussie

Het doel van deze studie was om na te gaan of de bewaar-temperatuur van bloedmonsters invloed heeft op de uitslag van de PT/INR bepaald met Hepato Quick. De omstandigheden simuleerden het transport van bloedmonsters op een koude dag (10 °C) of een warme dag (37 °C) in een auto zonder isolatie van de monsters. De tijd van bewaren bij lage of hoge temperatuur (4 – 5 uur) kwam overeen met die van een ronde van visites afleggen bij thuispatiënten. Het INR verschil tussen bewaren bij kamertemperatuur en bij 10 °C was niet significant en het maximale verschil was niet groter dan ongeveer 8%. Met een andere set bloedmonsters werd gevonden dat het INR verschil tussen bewaren bij kamertemperatuur en bij 37 °C niet significant was en dat het maximale verschil niet groter dan ongeveer 6% was. Alle INR uitslagen werden 4 - 5 uur na venapunctie bepaald. Een beperking van de huidige studie is dat de INR direct na venapunctie niet werd bepaald zodat niet bekend is wat het tijdsverloop van de INR was. Een andere beperking is dat vrijwel alle monsters INRs hadden die binnen de therapeutische range lagen. Het is niet bekend of er veranderingen optreden bij zeer hoge INRs (>5).

In de oudere studies met Thrombotest (bovine weefselfactor) was er een significant INR verschil tussen bewaren bij kamertemperatuur en bij 40 °C.<sup>3</sup> Na 5-6 uur bewaren bij 30 °C of 40 °C werden met Thrombotest kortere INRs gevonden dan na bewaren bij 4 °C of kamertemperatuur.<sup>2,3</sup> In de huidige studie met Hepato Quick (konijn weefselfactor) werd geen verschil tussen de bewaartemperaturen waargenomen. Er zijn ook andere verschillen met de oudere studies. Bij de experimenten met Thrombotest werden de bloedmonsters bewaard in Venoject-, Vacutainer-, en polystyreenbuisjes. In de huidige studie werden S-Monovette buisjes gebruikt. Hoewel de omstandigheden van de verschillende studies niet precies dezelfde waren, lijkt het er toch op dat Thrombotest gevoeliger is dan Hepato Quick om INR verschillen ten gevolge van bewaren te detecteren. Het is daarom niet toegestaan om de resultaten van de huidige studie zonder meer door te trekken naar INR bepalingen met andere reagentia zoals Innovin en Recombiplastin 2G. Verschillen tussen PT/INR reagentia werden ook waargenomen door Van Geest-Daalderop *et al* na bewaren van bloedmonsters bij kamertemperatuur en bij 4-6 °C.<sup>5</sup> Veranderingen van de PT/INR in de preanalytische fase kunnen worden veroorzaakt door activatie van factor VII tot factor VIIa. De reactiviteit van factor VII en factor VIIa met weefselfactor ("Tissue Factor") is soortspecifiek. Stolling van menselijk plasma geïnduceerd door bovine weefselfactor is, in tegenstelling tot menselijke weefselfactor, erg gevoelig voor de aanwezigheid van factor VIIa.<sup>6</sup> Wij adviseren om de huidige studie te herhalen maar dan ook andere reagentia bereid uit menselijke weefselfactor zoals Innovin en Recombiplastin 2G te gebruiken voor de PT/INR bepaling.

## Samenvatting en conclusie

Bloedmonsters werden gedurende 4-5 uur bij verschillende temperaturen (kamertemperatuur, 10 °C, 37 °C) bewaard en daarna werd PT/INR bepaald met Hepato Quick op de STA-Evolution. Er waren geen significante PT/INR verschillen

tussen kamertemperatuur en 10°C, en tussen kamertemperatuur en 37 °C. De genoemde preanalytische omstandigheden zijn acceptabel in de praktijk. Hepato Quick is mogelijk minder gevoelig dan Thrombotest om veranderingen ten gevolge van bewaren van bloedmonsters te detecteren.



## Referenties

1. Sectie Stolling van de SKML. Preanalytische voorschriften voor stollingsbepalingen. Voorschoten, juni 2012.
2. Van den Besselaar AMHP, van Halem-Visser LP. Effect van de bewaar-temperatuur van bloedmonsters op de Thrombotest-tijd. *Tromnibus* 1984;12:11-5.
3. Visschedijk-Christenhusz J. Invloed van de temperatuur en de bewaartijd op de Thrombotest-waarde. *Tromnibus* 1990;18:1-3.
4. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995;346:1085-7.
5. Van Geest-Daalderop JHH, Mulder AB, Boonman-de Winter LJM, Hoekstra MMCL, van den Besselaar AMHP. Preanalytical variables and off-site blood collection: Influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 2005;51:561-8.
6. Van Deijk WA, van Dam-Mieras MCE, Muller AD, Hemker HC. Evaluation of a coagulation assay determining the activity state of factor VII in plasma. *Haemostasis* 1983;13:192-197.

*Fijne Feestdagen  
en een  
Gelukking Nieuwjaar*

