

Tromnibus

Voorwoord

Het eerste nummer van Tromnibus in 2014 is niet alleen een extra dik nummer, we hebben Tromnibus na drie jaar ook weer eens in een nieuw jasje gestoken.

De goed gevulde inhoud is mede te danken aan de sprekers van de FNT Nascholingsdag. Zij hebben de kernboodschappen van hun presentaties voor u samengevat en dit zo snel aangeleverd dat we het al in dit nummer kunnen meenemen.

Daarnaast treft u een zestal interessante artikelen aan variërend van het proefschrift 'Gepersonaliseerde behandeling met orale antistollingsmiddelen' van Talitha Verhoef tot een in Leiden ontwikkelde app voor de patiënten. De foto's die u tussen de stukken aantreft geven een impressie van de Nascholingsdag. De redactie hoopt u hiermee weer een informatieve editie te kunnen aanbieden en wenst u veel plezier bij het lezen van deze Tromnibus.



FNT

- 02 Atriumfibrilleren en antistolling
- 03 De positieve invloed van extra patiëntinstructie en zelfmanagement
- 04 De LVAD, wat is dat en leidt dat tot extra bloedingen en tromboses?
- 05 Samen met de patiënt
- 06 Longembolie, het zwaard van Damocles?
- 06 Kanker, trombose en nieuwe anticoagulantia
- 07 Komt een aap bij de trombosedienst...

Medisch

- 08 Gepersonaliseerde behandeling met orale antistollingsmiddelen
- 12 Vaste versus variabele dosering van protrombinecomplex voor couperen van cumarinetherapie (Proper-studie)
- 16 In het Kort. INR waarden tijdens de Ramadan bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken
- 17 Risicofactoren voor het krijgen van bloedingen tijdens de behandeling met vitamine K-antagonisten: (praktische) overwegingen bij het opzetten van een wetenschappelijke studie

Algemeen

- 19 Externe kwaliteitscontrole van Point-of-Care apparaten voor PT/ INR bepaling. Definitief van bloed naar plasma?
- 22 App voor de smartphone

Inhoud

Atriumfibrilleren en antistolling

drs. Liesbeth Roos, medisch leider, Trombosedienst Groene Hart, Gouda

Atriumfibrilleren is een stoornis in de elektrische prikkelafgifte en -geleiding van het hart. Hierdoor ontstaat een onregelmatig hartritme en een onregelmatige samentrekking van de hartspier. Dit leidt tot klachten als hartkloppingen, kortademigheid, duizeligheid, vermoeidheid en angst. Atriumfibrilleren kan aanvalsgewijs optreden of continu/persisterend zijn. Er zijn ook veel patiënten die geen klachten ondervinden van atriumfibrilleren.

Atriumfibrilleren wordt (naast het voorkomen c.q. behandelen van klachten) behandeld omdat er door een stilstand van bloed een stolsel (trombus) in het hart kan ontstaan. Vanuit dit stolsel kan een embolus losschieten, dat meegevoerd kan worden naar de hersenen en daar een afsluiting van een bloedvat kan veroorzaken waardoor een beroerte (CVA/stroke) kan ontstaan.

Het risico op een beroerte wordt groter als er, naast atriumfibrilleren, ook andere ziekten/ factoren aanwezig zijn, zoals Congestief Hartfalen (decompensatio cordis), Hypertensie, Age (leeftijd 75 en ouder), Diabetes Mellitus en Stroke



(CVA of TIA in de voorgeschiedenis). De aan- of afwezigheid van deze factoren wordt weergegeven in de CHADS2score. Hoe hoger de CHADS2 score, hoe groter het risico op een beroerte. Sinds enige tijd is de CHADS2 score verfijnd tot de CHA2DS2VASC-score, aangezien is gebleken dat ook een leeftijd boven de 65, de vrouwelijke sexe en de aanwezigheid van andere vaatziekten het risico op een beroerte vergroten. De scores worden door elkaar gebruikt.

De behandeling van atriumfibrilleren bestaat uit medicijnen om het hartritme te reguleren, antistollingsmedicatie, cardioversie en in sommige gevallen een ablatie.

Er zijn veel medicijnen die het hartritme reguleren. Amiodaron, propafenon en dronedaron worden hier specifiek genoemd omdat ze het antistollingseffect versterken, enkele dagen tot weken na het begin van de medicijnen, waardoor regelmatige controles nodig zijn.

Cardioversie is een behandeling waarbij door middel van een uitwendige elektrische schok getracht wordt het hartritme te herstellen. Door de schok kan een eventueel stolsel in het hart tijdens of na de behandeling losschieten waardoor het risico op een beroerte toeneemt. Daarom is in de richtlijn opgenomen om drie weken voor tot vier weken na de cardioversie frequent te controleren en de INR tussen de 2,0 en 3,0 te houden.

Bij een ablatie wordt door middel van het creëren van littekenweefsel de abnormale elektrische impuls onderbroken, waardoor het normale hartritme weer kan terugkeren. Veel abnormale elektrische prikkels ontstaan ter plaatse van de inmonding van de longvenen in het linker atrium. Door middel van een (katheter)longvene-ablatie worden deze abnormale prikkels voorkomen, waardoor het atrium-fibrilleren opgeheven wordt.

Tijdens de ablatie wordt vaak ook een cardioversie gedaan, als reset van het hart. Vandaar dat geadviseerd wordt de INR ook bij ablaties tussen de 2,0 en 3,0 te houden. Bij ablaties wordt er soms een gaatje geprikt door het tussenschot in het hart. Bovendien is een ablatie een invasieve procedure. Vandaar dat bij een ablatie de INR niet te hoog mag zijn, bij een te hoge INR kan de ablatie geen doorgang vinden.

Wat betreft de antistolling wordt er, bij lage CHADS2-scores soms voor gekozen geen behandeling toe te passen. Hoewel er nog veel patiënten behandeld worden met aspirine of ascal is daar volgens de nieuwste inzichten geen plaats meer voor.

Naast de behandeling met vitamine K-antagonisten (intensiteit 1, veelal levenslang, trombosedienst) worden in de nieuwste richtlijnen ook dabigatran en rivaroxaban voorgeschreven.

De positieve invloed van extra patiëntinstructie en zelfmanagement

dr. Henk Adriaansen, medisch leider, Trombosedienst Apeldoorn-Zutphen

De laatste jaren zijn er verschillende studies gedaan naar de invloed van patiëntinstructie op de behandeling met orale antistolling, zowel bij patiënten die regulier worden behandeld als bij zelfmanagementpatiënten. Daarnaast zijn er studies gedaan naar de meerwaarde van het zelfmanagement op de effectiviteit en de veiligheid van de antistollingsbehandeling. De resultaten van de studies zijn verschillend en het is niet goed vast te stellen, welk resultaat het meest betrouwbaar is. Dit komt mede door het relatief geringe aantal patiënten per studie. In een zogenaamde meta-analyse worden de resultaten uit meerdere onderzoeken gezamenlijk geanalyseerd. Hiermee kunnen resultaten en inzichten worden verkregen die op basis van elk van de afzonderlijke onderzoeken niet mogelijk waren. Recent is zowel een meta-analyse gepubliceerd naar de invloed van patiëntinstructie als naar de meerwaarde van zelfmanagement op de effectiviteit en de veiligheid van de antistollingsbehandeling. In beide publicaties wordt met name gekeken naar het optreden van ernstige bloedingscomplicaties, trombo-embolische complicaties en de tijd dat patiënt ingesteld was in de therapeutische range. Schulman et al (J. Thromb Haemostasis 2013) zien geen significante verbetering van de behandeling bij patiënten die gerichte educatie en/of training hebben gekregen. Men onderkent het belang van patiëntinstructie zeker voor bepaalde doelgroepen, maar de meerwaarde op de



behandeling met orale antistolling moet nog worden bewezen. Heneghan et al (Lancet 2012) onderzochten de meerwaarde van het zelfmanagement/ het zelfmeten. Het blijkt dat zelfmanagement/ zelfmeten resulteert in significant minder trombo-embolische complicaties dan de reguliere antistollingsbehandeling. Dit geldt met name voor jonge patiënten (<65 jaar), mannen, patiënten met een mechanische hartklepprothese en patiënten die zelfmanagement, dus inclusief het zelfdoseren, uitvoeren. Bij sommige patiëntengroepen halveert het aantal trombo-embolieën.

Worden deze goede en zeer relevante resultaten ook gezien bij de antistollingsbehandeling door de Nederlandse trombosediensten? In het gezamenlijk medisch jaarverslag van de FNT 2012 blijkt dat bij zelfmanagementpatiënten ruim 60% minder herseninfarcten en bijna 50% minder hersenbloedingen optreden. Daarnaast blijkt dat zelfma-

nagementpatiënten beter zijn ingesteld (een hoger percentage patiënten in het therapeutisch gebied). De meest relevante verklaringen voor deze goede resultaten zijn: de lagere leeftijd van de zelfmanagementpatiënt (bij een jongere patiënt is de kans op complicaties kleiner), de hogere controle frequentie (vaker de INR meten) en een betere scholing, maar vooral een grotere betrokkenheid van de patiënt bij de behandeling. Tot 2010 werden in Nederland de meeste patiënten opgeleid voor het zelfmanagement (inclusief het zelfdoseren). De laatste jaren bieden veel trombosediensten uitsluitend het zelfmeten aan. De resultaten van de meta-analyse pleiten ervoor om het volledige zelfmanagement aan te bieden. Tenslotte dient kritisch te worden bekeken of de beoogde verlenging van de toegestane controletermijn van twee naar drie weken niet leidt tot een verslechtering van de thans uitstekende resultaten bij het zelfmanagement.

De LVAD, wat is dat en leidt dat tot extra bloedingen en tromboses?

mw. Anne-Marie Oppelaar, gespecialiseerd verpleegkundige steunhartpatiënten, UMCU

LVAD of Left Ventricular Assist Device betekent letterlijk: een apparaat dat de linker hartkamer ondersteunt. In het Nederlands noemen we dit een 'steunhart'.

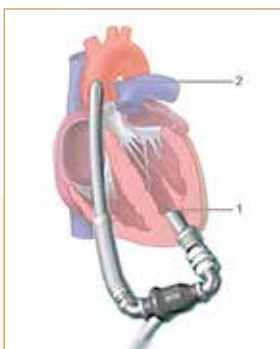
Een steunhart is noodzakelijk als de linkerhartkamer, die het lichaam van zuurstofrijk bloed voorziet, definitief faalt en als alle andere mogelijke behandelingen zoals pacemaker, ICD en medicijnen geen uitkomst meer bieden. Daarnaast is het van groot belang dat de patiënt in aanmerking komt voor een harttransplantatie en dat het dus alleen om geïsoleerd hartfalen gaat.

Hoe wordt het steunhart aangesloten?

In het UMC Utrecht worden zowel de HeartMate II van de firma Thoratec als de HVAD van de firma Heartware geïmplant. Beide type steunharten ondersteunen alleen de linker hartkamer.

HeartMate II (Firma Thoratec)

De instroombuis van het steunhart wordt aangesloten op de punt van de linkerhartkamer (Figuur 1, lijn 1). De uitstroomslang wordt aangesloten op de grote lichaamsslagader de aorta (Figuur 1, lijn 2). Het steunhart ligt net onder het middenrif tussen de buikspieren.



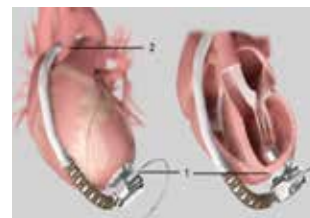
Figuur 1: Heartmate II anatomisch



Figuur 2: Patiënt met Heartmate II

HVAD (Firma Heartware)

De instroombuis van het steunhart wordt direct aangesloten op de punt van de linker hartkamer (Figuur 3, lijn 1). De uitstroomslang wordt aangesloten op de grote lichaamsslagader, de aorta (Figuur 3, lijn 2). Op deze manier wordt de linkerkamer ontlast. Het steunhart bevindt zich in het hartzakje van de patiënt.



Figuur 3: HVAD anatomisch Figuur 4: Patiënt met HVAD

Het steunhart bestaat uit een schroef of rotor die snel ronddraait en wordt aangedreven door een elektromotor. Door de snelheid van het draaien van de schroef of rotor wordt het bloed uit de linker hartkamer gezogen en vervolgens de grote lichaamsslagader (aorta) ingepompt.

Beide steunharten genereren op deze manier een continue bloedstroom. Deze bloedstroom heeft geen boven- en onderdruk zoals bij mensen zonder een steunhart.

Daarom is er meestal geen hartslag voelbaar aan de pols of hals. Bij beide type steunharten komt de besturingskabel (driveline) uit de buik. Het besturingssysteem, de batterijen en een deel van de besturingskabel bevinden zich buiten het lichaam. Het totale pakket, de batterijen, de controller en de benodigde houders, wegen samen ongeveer 3 kilo.

De driveline wordt dagelijks door de patiënt zelf verzorgd, om zo de kans op infectie te verkleinen.

Als een infectie toch optreedt, worden vaak antibiotica voorgeschreven. De antibiotica kunnen invloed hebben op de antistolling van de patiënt. Eventuele veranderingen in medicatie worden altijd doorgegeven aan de trombosedienst.

Het steunhart bestaat uit lichaamsvreemd materiaal; hierdoor wordt de bloedstolling geactiveerd. Het risico op stolselvorming in het bloed door dit lichaamsvreemde materiaal is groter dan bij patiënten zonder steunhart. Om dit risico te verminderen worden bloedverdunders gegeven die de bloedstolling vertragen. Als bloedverdunner wordt acenocoumarol voorgeschreven, omdat dit beter is te couperen als de patiënt een harttransplantatie krijgt. We weten namelijk nooit vooraf wanneer een harttransplantatie plaats gaat vinden. Daarnaast raakt de Von Willebrand factor verstoord door het steunhart.

Voor de Heartmate II geldt een INR tussen de 1,8-2,5 in combinatie met 1xdd Ascal 100mg. Voor de HVAD geldt een INR van 2,5-3,5 in combinatie met 1xdd Ascal 100 mg. Wanneer de streef INR niet wordt gehaald aan de ondergrens wordt er bijgespoten met 5000 EI dalteparine (Fragmin®), ongeacht het gewicht.



Vanwege het fragiele evenwicht tussen bloedingen, therapeutisch bereik en stolling dienen alle steunhartpatiënten tweemaal per week hun INR te (laten) controleren en de dosering eventueel aan te (laten) passen.

Dit om mogelijke complicaties te voorkomen zoals:

- Maag/darmbloedingen
- CVA (hemorragisch of ischemisch)
- Pomprombose
- Neusbloedingen

Daarnaast blijft de conditie van het eigen hart slecht en kunnen er hartritme stoornissen blijven optreden. Een grote groep van onze steunhartpatiënten gebruikt hiervoor amiodaron.

Samen met de patiënt

mw. Jacqueline Baardman, adjunct-directeur NPCF

De patiënt verandert en wordt mondiger. Patiënten willen betrokken worden bij hun behandeling en samen met hun zorgverlener keuzes maken. De patiënt wordt partner in het behandelproces. Deze veranderende rol vraagt om een cultuurverandering, zowel bij patiënten als bij zorgverleners. De professionele kennis van zorgverleners, gecombineerd met de ervaringskennis van patiënten, leidt tot een optimale behandeling.



Patiënten kunnen deze rol alleen op een goede manier invullen als zij voldoende informatie krijgen. Informatie over de aandoening, de behandelmogelijkheden, de verwachte resultaten en de risico's. Ook informatie over de kwaliteit van zorg en het medisch dossier is van belang. De NPCF wil dat patiënten in de toekomst de beschikking krijgen over een persoonlijk gezondheidsdossier. In dit PGD kan een patiënt zijn medische gegevens uit verschillende bronnen bij elkaar brengen. Dit kunnen ook gegevens zijn die de patiënt zelf verzamelt. De patiënt bepaalt wie inzage krijgt in zijn of haar medische gegevens. Ook digitale toepassingen kunnen de regie van de patiënt versterken. Een voorbeeld zijn de zelfmetende patiënten bij de trombosediensten. De toegevoegde waarde van deze digitale dienst voor de patiënt is groot.

Longembolie, het zwaard van Damocles?

dr. Ruud Oudega, UMC Utrecht, Julius Centrum

Longembolie treft jaarlijks 1 à 2 per 1.000 inwoners. Bij ouderen loopt dit op tot 10 per 1.000 per jaar. Onbehandeld is er een hoge sterfte (rond 20%), onder andere door rechterhartfalen en longinfarct. Deze sterfte kan effectief worden teruggebracht door behandeling met anticoagulantia.

Een deel van de patiënten met een longembolie raakt in shock en overlijdt voordat het ziekenhuis bereikt is. Bij het grootste deel van de patiënten echter is de diagnose lastig door het brede scala aan mogelijke symptomen. Patiënten die een longembolie hebben, komen meestal bij de arts met onverklaarde kortademigheid of acute pijn op de borst. Helemaal verwarrend is dat patiënten met aandoeningen die ook dyspnoe geven, zoals COPD en hartfalen, een verhoogde kans hebben op eveneens ontwikkelen van een longembolie.

Een longembolie wordt meestal veroorzaakt doordat in grote venen van het bovenbeen of in het bekken (een enkele keer in het hart) trombose ontstaat. De stolsels kunnen afbreken of van de wand loslaten en dan via rechterboezem en de rechterkamer in de longslagader terecht komen. Vandaar dat diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie worden beschouwd als één aandoening. Bij klachten van onbegrepen kortademigheid en pijn bij het ademen, bestaat de mogelijkheid dat een longembolie aanwezig is. De klachten kunnen ook bij andere alledaagse aandoeningen horen en slechts 20% van de patiënten die verwezen worden naar het ziekenhuis heeft een longembolie.

De huisarts heeft tegenwoordig de beschikking over een klinische beslisregel, waarmee een score wordt vastgesteld die overeenkomt met de kans op aanwezigheid van een longembolie. Samen met een D-dimeer test, die ook beschikbaar is als sneltest voor gebruik in de spreekkamer, kan vastgesteld worden wat de kans is op aanwezigheid van een longembolie. De helft van de patiënten waarbij de huisarts de diagnose overweegt kan met deze beslisregel en D-dimeer test gerustgesteld worden en hoeft niet naar het ziekenhuis te worden verwezen.

Kanker, trombose en nieuwe anticoagulantia

dr. Hans-Martin Otten, Slotervaart ziekenhuis Amsterdam

De relatie tussen kanker en trombose is al zeer lang onderkend en we komen er steeds meer over te weten.

Bij patiënten met een idiopathische veneuze tromboembolie (VTE, diep veneuze trombose of longembolie) komt in de tijd daarna in ongeveer 10% kanker aan het licht. Patiënten met kanker hebben een grotere kans op het krijgen van een



Als de kans op een longembolie aanwezig is, ondergaat de patiënt in het ziekenhuis een spiraal CT scan. Deze scan geeft zeer gedetailleerde beelden van de longvaten en vervangt de vroegere ventilatie-perfusie scans met een veel minder duidelijk beeld.

De behandeling van een longembolie is goed verwoord in het boekje van de FNT 'De kunst van het doseren'. Er blijft nog wel enige discussie, bijvoorbeeld over de behandelduur van een niet-uitgelokte longembolie. Volgens de richtlijn is dat zes maanden, of voor onbepaalde tijd als het risico op een recidief hoog is en het bloedingsrisico laag. Antistolling blijft een afweging van de voor- en de nadelen van de behandeling voor de patiënt.

Veel van de patiënten van de Trombosediensten zijn ouderen. Boven de 80 jaar komt longembolie en DVT bij 10 per 1000 patiënten per jaar voor. De klachten van een longembolie bij deze groep patiënten zijn vaak beperkt en weinig specifiek. De diagnose wordt dan ook vaak gemist. 'Blind behandelen' met antistolling is geen optie voor deze patiënten, omdat bij ouderen het risico op een fatale bloeding hoger is dan op jongere leeftijd. De take home message is:

- Denk bij onverklaarde, plotselinge benauwdheid aan een longembolie.
- De 1e stap bij diagnostiek longembolie (en DVT) is uitsluiten bij de helft van de patiënten met een klinische beslisregel en een D-dimeer test.
- Slechts 20% van de patiënten met verdenking heeft een longembolie. Daarom geen 'blinde' behandeling.
- Geef bij sterke verdenking op longembolie vast een eerste injectie LMWH in afwachting van verdere diagnostiek.
- Start tegelijk LMWH en orale antistolling (acenocoumerol of fenprocoumon). De injectie LMWH geeft direct bescherming.

VTE, deels door immobilisatie, door behandeling van de kanker zelf, maar ook lijken er kanker gerelateerde factoren een rol te spelen. Het mechanisme erachter is niet helemaal opgehelderd maar er zijn sterke aanwijzingen dat tissue factor (TF) een belangrijke rol speelt als initiator van de stolling, maar ook door de rol die het speelt in het krachtenveld van uitzaaiing en groei van kankercellen.

De langetermijnbehandeling van kankerpatiënten met een trombose met vitamine K-antagonisten levert moeilijkheden op: er treden meer bloedingen op, er is een aanzienlijk aantal patiënten met een recidief VTE en de INR is lastiger binnen het gewenste bereik te krijgen/houden. Onderzoek in de afgelopen 10 jaar heeft laten zien dat de langetermijnbehandeling (tot 6 maanden) bij mensen met een uitgezaaide vorm van kanker het beste gedaan kan worden met behulp van laag-moleculairgewicht heparines (LMWHs). Met name leidt dit tot minder recidief trombosen. Voor patiënten met een hematologische maligniteit en/of een niet uitgezaaide vorm van kanker is het minder duidelijk wat de beste behandeling is.

De meeste (nieuwe) directe orale anti-coagulantia (DOACs) zijn uitgetest bij patiënten zonder kanker. Deze middelen lijken in geselecteerde patiëntengroepen effectief en veilig ter voorkoming of behandeling van trombose. Er zijn ook kankerpatiënten behandeld in de onderzoeken maar het aantal c.q. het percentage is laag per onderzoek. Voor zover we kunnen nagaan lijken de DOAC's veilig en effectief, maar de onderzoeken waren niet specifiek bedoeld voor deze patiëntengroep. Gezien het grotere risico op bloedingen, recidief VTE en de onmogelijkheid om deze middelen snel

te couperen wordt gebruik ervan bij deze patiëntengroep afgeraden, ondanks de evidente voordelen ervan ten opzichte van de huidige middelen.



Komt een aap bij de trombosedienst...

Thomas Bionda, MSc, medewerker kennis en onderzoek, Apenheul Apeldoorn

De manier waarop de trombosedienst werkt is tot aan het begin van deze eeuw gedurende ruim 40 jaar vrijwel onveranderd gebleven. Recente technologische ontwikkelingen hebben ervoor gezorgd dat de 'traditionele' patiënt langzaam verdwijnt en dat er binnen de groep patiënten enorm veel variatie ontstaat. Deze variatie aan individuen vertoont veel vergelijkingen met de strategie van Apenheul. Deze richt zich veel meer op het individu omdat bezoekers steeds meer een unieke beleving mee willen maken.



Omdat de patiënt verandert dient men als dienstverlener in deze ontwikkeling mee te gaan. Immers, het doel van de trombosedienst is nog steeds om de best mogelijke zorg te bieden. Communicatie is hierbij van cruciaal belang! Hoewel we niet van apen afstammen, lijken we in veel opzichten enorm veel op elkaar. Een belangrijk verschil is echter dat mensen de enige primaten zijn met een echte taal. Hoewel een dergelijke taal enorm handig is, levert het daarnaast ook moeilijkheden op doordat we met woorden ergens goed om heen kunnen draaien. Daarom kan het helpen om wat meer naar de 'primitievere' manieren van communicatie te kijken. Deze zijn bij zowel mensen als apen nog sterk aanwezig. Bijvoorbeeld de lichaamshouding of gezichtsexpressies, vormen van communicatie die veel makkelijker te interpreteren zijn. In dat geval zijn apen misschien wel veel betere patiënten... Ieders persoonlijkheid heeft ook een grote invloed op de manier van communiceren. Niet alleen die van jezelf, maar ook die van de patiënt. Wanneer je weet wat voor type je bent, kan je dit gebruiken in de omgang met patiënten. Als het contact wat stroef verloopt, is het misschien goed om even de tijd te nemen om elkaar te 'vlooiën'. En als zelfs dat geen uitkomst biedt, dan kan men altijd nog even wat 'bonobo technieken' toepassen om de spanning uit de lucht te halen.

Gepersonaliseerde behandeling met orale antistollingsmiddelen

Talitha Verhoef¹, Ken Redekop², Anthonius de Boer¹ en Anke-Hilse Maitland-van der Zee¹

¹ Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Afdeling Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht

² Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus Universiteit, Rotterdam



Samenvatting

Op 20 november 2013 is Talitha Verhoef gepromoveerd op haar proefschrift 'Personalised treatment with oral anticoagulant drugs¹. Clinical and economic issues'. Het doel van dit proefschrift was om zowel genetische als andere factoren te onderzoeken die mogelijk van invloed zijn op de variabiliteit in de reactie op de orale antistollingsmiddelen (vitamine K-antagonisten) acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine. In dit artikel wordt het begrip cumarinederivaat gebruikt, als synoniem voor vitamine K-antagonist. Daarnaast is de kosteneffectiviteit van verschillende opties voor het verbeteren van de antistollingsbehandeling (gepersonaliseerd doseren of nieuwe orale antistollingsmiddelen zoals dabigatran, apixaban of rivaroxaban) bestudeerd. De voornaamste conclusie is dat het bepalen van de cumarinedosering op basis van het genotype de behandeling van patiënten met atriumfibrilleren of veneuze trombose zou kunnen verbeteren. In de EU-PACT studie was echter geen effect van genotyperen te zien als men naar de eerste 3 maanden van de behandeling keek, alleen een mogelijk effect in de eerste 4 weken. Ook blijken de nieuwe antistollingsmiddelen wat betreft kosteneffectiviteit veelbelovende alternatieven voor cumarinederivaten. De uitkomsten van het proefschrift worden hieronder nader toegelicht.

Huidige zorg

Acenocoumarol, fenprocoumon en warfarine zijn veel gebruikte orale antistollingsmiddelen voor de behandeling en preventie van veneuze trombo-embolieën zoals diep veneuze trombose en longembolie en de preventie van het herseninfarct bij atriumfibrilleren. Deze antistollingsmiddelen behoren tot de groep van cumarinederivaten en hebben een smalle therapeutische breedte. Ook bestaat er een grote variabiliteit in de benodigde dosering onder patiënten. Het antistollingseffect wordt regelmatig gecontroleerd door het meten van de INR (International Normalised Ratio). Wanneer een patiënt een INR lager dan 2 heeft, is er sprake van onderbehandeling en bestaat er een verhoogde kans op een herseninfarct of het ontstaan van een stolsel elders in de bloedsomloop. Bij een INR hoger dan 3,5 wordt het risico op een bloeding beduidend groter². De standaard antistollingszorg houdt op dit moment in dat patiënten die starten met een cumarinederivaat eerst een standaard oplaaddosering voorgeschreven krijgen. Na een paar dagen wordt de INR gemeten en de dosering aangepast. Ook wanneer de INR binnen het therapeutisch gebied ligt en de patiënt een stabiele dosering heeft, wordt de INR nog ongeveer elke 4-6 weken gemeten. De stabiele dosering kan wel tot een factor 10 verschillen tussen

patiënten³. Ongeveer één derde van deze variatie kan worden verklaard door genetische verschillen in twee genen. Het *CYP2C9* gen codeert voor het belangrijkste enzym in het metabolisme van cumarinederivaten. Het *VKORC1* gen codeert voor het aangrijpingspunt van deze antistollingsmiddelen. In de literatuur zijn al vele doseeralgoritmes voor warfarine op basis van deze genetische informatie in verschillende populaties beschreven. Voor acenocoumarol en fenprocoumon zijn ook een aantal algoritmes ontwikkeld, hoewel dit er minder zijn dan voor warfarine. Met behulp van deze algoritmes, gebaseerd op genotype en andere determinanten zoals leeftijd en geslacht, kan meer dan 50% van de variabiliteit in benodigde dosering worden verklaard⁴.

Verschillende factoren van invloed op de variatie

In het proefschrift is o.a. gekeken naar de associatie tussen genetische verschillen in *CYP2C9* en *VKORC1* en INR uitschieters in verschillende perioden na het starten van de cumarinebehandeling. *VKORC1* genotype was het sterkst geassocieerd met het wel of niet hebben van INR uitschieters. Bij acenocoumarol gebruikers had van de wild-type patiënten (dit is het meest voorkomende genotype) 73% een INR lager dan 2 en 30% een INR hoger dan 3,5 in de eerste maand. Onder de patiënten met twee varianten in het gen had daarentegen maar 30% een INR lager dan 2 en wel 74% een INR hoger dan 3,5⁵. Deze verschillen waren veel kleiner na de eerste maand en niet meer aanwezig vanaf de zesde maand. Tussen de *CYP2C9* genotypen waren er alleen verschillen te zien in de eerste maand. Bij fenprocoumon gebruikers waren er in de eerste maand vergelijkbare verschillen in het risico op een te hoge of te lage INR tussen de genotypen te zien, maar deze erdwenen gelijk na de eerste maand van de behandeling⁶. Op basis van deze kennis zou farmacogenetica gebruikt kunnen worden om het risico op onder- of overdosering te verkleinen, maar het effect zal beperkt zijn tot de eerste maand voor fenprocoumon en tot de eerste drie tot zes maanden voor acenocoumarol.

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen heeft ook invloed op de benodigde dosering. Bij het onderzoeken van de interactie tussen de protonpompremmers omeprazol en esomeprazol en fenprocoumon bleek dat gebruikers van omeprazol of esomeprazol gemiddeld respectievelijk een 0,49 en 0,39 mg lagere dagdosering nodig hadden in vergelijking met patiënten die deze middelen niet gebruikten⁷. Door het gebruik van protonpompremmers op te nemen in

een doseeralgoritme waarbij ook gebruik gemaakt wordt van de genetische informatie, kon 56,7% van de variatie verklaard worden.

Naast het voorschrijven van de juiste dosering is het ook belangrijk dat de patiënt zich aan de voorgeschreven dosering houdt. Therapietrouw is geassocieerd met de opvattingen die patiënten kunnen hebben over hun geneesmiddelen⁸. In het proefschrift zijn ook de opvattingen over fenprocoumon en acenocoumarol beschreven. Over het algemeen hadden cumarinegebruikers een positieve houding ten opzichte van hun behandeling⁹. De score over de noodzaak van het gebruik van het antistollingsmiddel was hoger dan de score over de zorgen over bijvoorbeeld bijwerkingen (zie tabel 1). Dit was ook het geval bij gebruikers van andere middelen voor hart- en vaatziekten (ter vergelijking ook weergegeven in tabel 1). Patiënten die een cumarinederivaat gebruikten voor atriumfibrilleren scoorden wel lager wat betreft opvattingen over de noodzaak dan patiënten die het voor veneuze trombose gebruikten. Door deze minder positieve houding ten opzichte van de antistollingsbehandeling, is het risico op therapie-ontrouw mogelijk hoger bij patiënten met atriumfibrilleren dan bij patiënten met veneuze trombose.

Kosteneffectiviteit

Bij bestudering van alle tot eind 2009 gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudies naar genotyperen voor de start van de cumarinebehandeling valt op dat deze studies, behalve één, het bepalen van de warfarinedosering op basis van het genotype bestudeerden in de Verenigde Staten¹⁰⁻¹⁷. Er was één kosteneffectiviteitsstudie naar de acenocoumaroldosering in Nederland¹⁸. De resultaten van de studies lagen ver uiteen. In de meeste studies leverde het doseren op basis van het genotype wel een gezondheidswinst op, maar ook de kosten waren hoger dan voor de huidige standaardzorg. De kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) waren in één studie zelfs bijna \$350.000¹¹. Omdat de resultaten zo ver uiteen lagen, was het niet mogelijk om te concluderen of het vooraf genetisch testen kosteneffectief is of niet. Er is meer bewijs nodig over de effectiviteit en veiligheid van genetische doseeralgoritmen bij de cumarinebehandeling en ook de kosten van de genetische test moeten preciezer worden vastgesteld¹⁹. Omdat de test in de praktijk nog niet gebruikt wordt en de kosten ook afhankelijk zullen zijn van hoe vaak deze uitgevoerd wordt, zijn de kosten van een genotypering op dit moment nog niet precies bekend.

Tabel 1. Opvattingen over medicatie⁹

Opvattingen	Cumarine gebruikers		Andere middelen voor hart- en vaatziekten	
	<i>atrium fibrilleren</i>	<i>veneuze trombose</i>	<i>Nieuwe gebruikers</i>	<i>Chronische gebruikers</i>
Noodzaak	14.9	16.8	14.9	17.9
Zorgen	12.5	11.9	13.3	14.1
Verschil in score tussen noodzaak en zorgen	2.4	4.9	1.5	3.8

Dikgedrukte waarden geven statistisch significante verschillen tussen de verschillende gebruikers weer.

Van een van de studies uit de Verenigde Staten²⁰ hebben wij het model gebruikt en aangepast om de kosteneffectiviteit van genotyperen bij de fenprocoumon behandeling in Nederland te onderzoeken. In 2012 zijn de resultaten van de CoumaGenII trial gepubliceerd²¹. In dit onderzoek werd een groter effect van genotyperen gezien dan in de CoumaGen trial van 2007²². Wij hebben gebruik gemaakt van het percentage tijd in het INR streefgebied uit de nieuwste studie. Daarnaast hebben we aangenomen dat de patiënten konden worden gegenotypeerd met een point-of-care test voor €40 per patiënt. Door patiënten voor de start met fenprocoumon te genotyperen kon er een geringe gezondheidswinst van 0,0057 QALYs behaald worden (2 dagen in volledige gezondheid) bij een kleine toename in kosten (€15). De kosteneffectiviteitsratio was €2658 per gewonnen QALY. Vanwege de nog steeds bestaande onzekerheid over de effectiviteit van genotyperen, konden we met deze studie nog niet genoeg bewijs leveren om te concluderen of doseren op basis van het genotype zou moeten worden geïmplementeerd²³.

Verschillen tussen landen

De organisatie en de kosten van de antistollingszorg kunnen de kosteneffectiviteit van doseren op basis van het genotype beïnvloeden. In sommige landen wordt de behandeling met cumarinederivaten begeleid door gespecialiseerde trombosediensten, terwijl dit in andere landen gedaan wordt door de huisarts of een arts in het ziekenhuis. Het percentage tijd binnen de INR streefwaarden (een maat voor de kwaliteit van de antistollingsbehandeling) verschilt ook tussen de landen²⁴. In Nederland, waar patiënten worden behandeld in trombosediensten, was dit percentage het hoogst, zie tabel 2. Omdat in Nederland het streefgebied iets ruimer is (2,0-3,5) dan in andere landen (2,0-3,0) is dit resultaat lastig vergelijkbaar. Door deze verschillen en door verschillen in de kosten gerelateerd aan de cumarinebehandeling of de behandeling van complicaties, zal ook de kosteneffectiviteit van genotyperen in de verschillende landen uiteenlopen²⁴. Daarom is het belangrijk om land-specifieke kosteneffectiviteitsanalyses uit te voeren. Wij hebben daarom een land-specifieke kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd waarin de nieuwe antistollingsmiddelen dabigatran, apixaban en rivaroxaban werden vergeleken met de cumarinederivaten in Engeland en in Nederland. In Nederland is acenocoumarol het meest gebruikte cumarinederivaat en is het percentage tijd in het

INR streefgebied in de trombosediensten 76-79%²⁵. In Engeland wordt warfarine het meest gebruikt en de meeste patiënten worden door de huisarts behandeld. Het percentage tijd binnen het INR streefgebied is daar ongeveer 63%²⁶. Door deze verschillen waren de kosten per gewonnen QALY bij de nieuwe antistollingsmiddelen lager in Engeland dan in Nederland. In beide landen kon de behandeling met dabigatran en apixaban gezien worden als kosteneffectief. In Nederland waren de extra kosten van rivaroxaban hoger dan de veel gebruikte drempelwaarden van €20.000 per gewonnen QALY en daarom kon dit middel als niet kosteneffectief worden beschouwd in dit land.

Uitkomsten klinische trial

In de European Pharmacogenetics of Anticoagulant Therapy (EU-PACT) trial is het effect van genotyperen op het percentage tijd in de INR streefwaarde onderzocht²⁷. Voor acenocoumarol is dit onderzocht in verschillende centra in zowel Nederland als in Griekenland en voor fenprocoumon in een aantal centra in Nederland. Wanneer er gekeken werd naar de eerste 12 weken van de behandeling was het percentage tijd tussen de streefwaarden (INR 2,0-3,0) niet significant hoger wanneer het genotype meegenomen werd in de berekening van de dosering (61,6% in de interventie groep versus 61,2% in de controle groep). Wel werd er als secundair eindpunt een significant effect van genotyperen gezien gedurende de eerste 4 weken van de behandeling. Het percentage tijd in het streefgebied was gemiddeld 5,3% hoger in de interventie-groep dan in de controle groep²⁷. Voor de klinische praktijk betekent dit dat het gebruik van genetische informatie voor het berekenen van de dosering alleen in de eerste paar weken een verbetering van de kwaliteit van de behandeling met acenocoumarol of fenprocoumon kan geven.

Conclusie

Het bepalen van de cumarine dosering op basis van het genotype kan de eerste weken van de behandeling van patiënten met atriumfibrilleren of veneuze trombose verbeteren. Daarnaast zijn bepaalde nieuwe antistollingsmiddelen ook een kosteneffectief alternatief voor cumarinederivaten. Het is van belang om land-specifieke kosteneffectiviteitsanalyses uit te voeren wanneer de economische gevolgen van het verbeteren van de antistollingsbehandeling worden bestudeerd.

Tabel 2. Antistollingszorg in verschillende landen²⁴

	Engeland	Zweden	Nederland	Griekenland	Duitsland	Oostenrijk
Behandelaar	Huisarts	Huisarts/ ziekenhuis	Trombose diensten	Prive-sector	Huisarts/ ziekenhuis	Huisarts
Meest gebruikte cumarine derivaat	Warfarine	Warfarine	Aceno- coumarol	Aceno- coumarol	Fenpro- coumon	Fenpro- coumon
Aantal gebruikers	950.000	150.000	400.000	20.000	750.000	60.000
Frequentie INR metingen (per jaar)	10	13.6	20.3	12	14	12
% tijd binnen INR streefwaarden	63.1	76.2	78.5	Onbekend	56	66

(Informatie uit deze tabel kan iets verouderd zijn omdat het in 2011/2012 verzameld is)

Referenties

1. Verhoef TI. Personalised treatment with oral anticoagulant drugs. Clinical and economic issues. *PhD thesis Utrecht University*. 2013.
2. Oake N, Jennings A, Forster AJ, et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;179:235-44.
3. Schalekamp T, de Boer A. Pharmacogenetics of oral anticoagulant therapy. *Curr Pharm Des* 2010;16:187-203.
4. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK, et al. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:626-41.
5. Verhoef TI, Redekop WK, Buikema MM, et al. Long-term anticoagulant effects of the CYP2C9 and VKORC1 genotypes in acenocoumarol users. *J Thromb Haemost* 2012;10:606-14.
6. Verhoef TI, Redekop WK, Hegazy H, et al. Long-term anticoagulant effects of CYP2C9 and VKORC1 genotypes in phenprocoumon users. *J Thromb Haemost* 2012;10:2610-2.
7. Verhoef TI, Zuurhout MJ, van Schie RM, et al. The effect of omeprazole and esomeprazole on the maintenance dose of phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:1068-9.
8. Menckeberg TT, Bouvy ML, Bracke M, et al. Beliefs about medicines predict refill adherence to inhaled corticosteroids. *J Psychosom Res* 2008;64:47-54.
9. Verhoef TI, Redekop WK, Bouvy ML, et al. Beliefs about medicines in Dutch acenocoumarol and phenprocoumon users. *Br J Clin Pharmacol* 2014;.
10. You JH, Chan FW, Wong RS, et al. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. *Thrombosis and haemostasis* 2004;92:590-7.
11. You JH, Tsui KK, Wong RS, et al. Potential Clinical and Economic Outcomes of CYP2C9 and VKORC1 Genotype-Guided Dosing in Patients Starting Warfarin Therapy. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2009;86:540-7.
12. Higashi MK, Veenstra DL. Managed care in the genomics era: assessing the cost effectiveness of genetic tests. *The American journal of managed care* 2003;9:493-500.
13. Eckman MH, Rosand J, Greenberg SM, et al. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine* 2009;150:73-83.
14. Patrick AR, Avorn J, Choudhry NK. Cost-Effectiveness of Genotype-Guided Warfarin Dosing for Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:429-36.
15. Leey JA, McCabe S, Koch JA, et al. Cost-Effectiveness of Genotype-Guided Warfarin Therapy for Anticoagulation in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:197-203.
16. McWilliam A, Lutter R, Nardinelli C. Healthcare impact of personalized medicine using genetic testing: an exploratory analysis for warfarin. *Personalized Medicine* 2008;5:279-84.
17. McWilliam A, Lutter R, Nardinelli C. Health care savings from personalizing medicine using genetic testing: the case of warfarin. *AEI-Brooking Joint Center for Regulatory Studies Working Paper* 06-23 2006.
18. Schalekamp T, Boink GJ, Visser LE, et al. CYP2C9 genotyping in acenocoumarol treatment: is it a cost-effective addition to international normalized ratio monitoring? *Clinical pharmacology and therapeutics* 2006;79:511-20.
19. Verhoef TI, Redekop WK, Darba J, et al. A systematic review of cost-effectiveness analyses of pharmacogenetic-guided dosing in treatment with coumarin derivatives. *Pharmacogenomics* 2010;11:989-1002.
20. Meckley LM, Gudgeon JM, Anderson JL, et al. A policy model to evaluate the benefits, risks and costs of warfarin pharmacogenomic testing. *Pharmacoeconomics* 2010;28:61-74.
21. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation* 2012;125:1997-2005.
22. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563-70.
23. Verhoef TI, Redekop WK, Veenstra DL, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided dosing of phenprocoumon in atrial fibrillation. *Pharmacogenomics* 2013;14:869-83.
24. Verhoef TI, Redekop WK, van Schie RM, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenetics in anticoagulation: international differences in healthcare systems and costs. *Pharmacogenomics* 2012;13:1405-17.
25. Federation of Dutch Anticoagulant clinics; Samenvatting medische jaarverslagen 2011. Available from: http://www.fnt.nl/media/docs/jaarverslagen/Medisch_Jaarverslag_FNT_2011.pdf.
26. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-77.
27. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med* 2013;369:2304-12.

Vaste versus variabele dosering van protrombine-complex voor couperen van cumarinetherapie (Proper-studie)

N. Khorsand*, Ziekenhuisapotheker, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag

N.J.G.M. Veeger, Klinisch epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

J. Heidt, Internist in opleiding, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag. (Thans Internist-Intensivist te OLVG)

P.F Ypma, Internist-hematoloog, HagaZiekenhuis, Den Haag

R.M. van Hest, Ziekenhuisapotheker, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

K. Meijer, Internist-hematoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

* Correspondentie: N.Khorsand@ahz.nl

Introductie

Ongeveer 1-1,5% van de westerse populatie wordt behandeld met vitamine K-antagonisten (VKA, cumarines) voor primaire en secundaire profylaxe van veneuze trombo-embolie.

De behandeling met VKA kent echter veel bloedingcomplicaties^{[1][2]}. Het effect van VKA kan gecoupeerd worden door toediening van vitamine K, waarbij verlaging van de INR na 6-24 uur optreedt^[3]. Voor een snellere correctie van de stolling dient men de deficiënte factoren te suppleren met protrombinecomplex concentraat (PCC)^[4,5]. Hoewel de effectiviteit^[6-13] en de veiligheid^[2,14,15] van de PCC's in verschillende studies goed onderzocht is, is de optimale doseringsstrategie nog niet vastgesteld. Er blijft een discussie bestaan over al dan niet toepassen van een vaste dosering in plaats van het gebruikelijke en geregistreerde variabele

doseringschema op basis van lichaamsgewicht, uitgangsen streef INR^[12,16,17].

In een pilot setting hebben wij de uitkomsten van behandeling met een vaste lage PCC dosering onderzocht^[18].

Hierin bleek dat met een vaste lage dosering de streef-INR niet altijd even goed behaald werd vergeleken met de resultaten van behandeling met de variabele dosering.

De klinische uitkomsten waren echter wel vergelijkbaar.

De huidige, prospectieve studie is ontworpen om de niet-inferioriteit van het vaste lage doseringsschema ten opzichte van het variabele doseringsschema vast te stellen.

Methoden

Studieopzet en patiëntenpopulatie

In dit prospectieve, observationele cohortonderzoek op

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken

	Vaste dosering (N=101)	Variabele dosering (N=139)	P-waarde
Man, N (%)	50 (50%)	71 (51%)	0,90
Leeftijd in jaren, mediaan (range)	77 [37-95]	79 [23-98]	0,18
Gewicht in kg, median (range)	72 [36-136]	75 [43-154]	0,80
VKA is fenprocoumon, N (%)	89 (88%)	117 (84%)	0,46
Maligniteit, N (%)	31 (31%)	37 (27%)	0,56
Gelijktijdig gebruik antitrombotische middelen, N (%)	22 (22%)	34 (24%)	0,65
Charlson Comorbidity Index (sd)	2,93 (2,1)	2,71 (1,7)	0,49
Indicatie VKA therapy, N (%)			0,71
- Atriumfibrilleren	57 (56%)	84 (60%)	
- Veneuze trombo-embolie	20 (20%)	19 (14%)	
- Hartklepvervanging	9 (9%)	17(12%)	
- Myocardinfarct	7 (7%)	9 (6%)	
- Overige	8 (8%)	10 (7%)	
Tijd sinds start VKA < 3 maanden, N (%)	12 (12%)	24 (17%)	0,28
Eerdere bloeding, N (%)	26 (26%)	46 (33%)	0,25
Uitgangs-INR, mediaan (range)	5,1 [1,54- >7,6]	5,9 [1,80- >7,6]	0,76
- Uitgangs-INR >7.6 N (%)	35 (35%)	49 (35%)	1,0
IC opname, N (%)	12 (12%)	12 (9%)	0,51

VKA: vitamine K-antagonist, INR: international normalised ratio, IC: intensive care afdeling,

Gelijktijdig gebruik van antithrombotische middelen betrof het gebruik van acetyl salicylzuur, NSAIDs en LMWH's.

niet-inferioriteit zijn de behandelingsresultaten van PCC (Cofact, Sanquin) bij VKA gebruikers met elkaar vergeleken volgens twee doseringsstrategieën in twee topklinische ziekenhuizen.

De vaste dosering van 40 ml (1040 IE factor IX) werd in een van de ziekenhuizen toegepast (cohort 1) en de variabele geregistreerde dosering in het andere ziekenhuis (cohort 2). Omdat ieder ziekenhuis de eigen standaardbehandeling toepaste, beoordeelde de medisch-ethische toetsingscommissie deze studie als niet WMO- plichtig (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen). Alle VKA gebruikers die zich presenteerden met een indicatie voor PCC zijn geïnccludeerd. Patiënten met een indicatie voor PCC wegens een ingreep of intracraniale bloeding zijn geëxcludeerd.

Uitkomstparameters

De primaire uitkomstparameter was het behalen van de streef-INR <2. Secundaire eindpunten waren het aantal patiënten met een succesvolle klinische uitkomst, de werkelijk behaalde INR na toediening van PCC, het toegediende volume PCC en het aantal patiënten dat een tweede gift nodig had.

Klinische uitkomst was gedefinieerd conform de International Society on Thrombosis and Haemostasis [19]: geen zichtbare bloeding, geen verdere hemoglobinedaling, geen transfusie-behoefte meer (rode bloedcellen, plasma en PCC) en systolische bloeddruk > 90 mm Hg. Gedurende de ziekenhuisopname is verder het optreden van klinische gebeurtenissen geregistreerd, gedefinieerd als (her)bloeding, trombo-embolie of overlijden.

Gegevensverzameling en statistische analyse

Bij uitgifte van PCC werd de patiënt automatisch aangemeld voor de studie. Indien de patiënt voldeed aan de inclusiecriteria, werd de INR vlak voor en zo snel mogelijk na de toediening van PCC gemeten.

De studiegrootte was gebaseerd op de hypothese dat de toediening van een vaste dosering van 40 ml PCC niet-inferieur is aan de variabele dosering. Uitgaande van een adequate respons bij 99% van de patiënten in cohort 2 (daling INR tot <2) en een maximum geaccepteerd verschil van 4% (initieel 95% adequate respons), had de studie een power van ten minste 90% met een α van 5% bij een studiegrootte van tweemaal 106 patiënten.

Een adequate respons is gerapporteerd als percentage, waarbij het verschil tussen cohorten is weergegeven als absoluut risicoverschil, met het 90%-betrouwbaarheidsinterval (BI 90). De verschillen in patiëntkarakteristieken zijn geëvalueerd met een fisher-exacttest of een chikwadrattest voor categorische en een wilcoxontoets voor continue gegevens (gepresenteerd als mediaan plus spreiding). Een p-waarde <0,05 (dubbelzijdig) werd beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

Patiëntkarakteristieken

Van november 2007 tot juli 2010 zijn 101 en 139 patiënten geïnccludeerd in respectievelijk het vaste en variabele doseringscohort. De patiëntkarakteristieken zijn opgenomen in tabel 1. In beide cohorten waren de patiëntkarakteristieken vergelijkbaar.

PCC behandeling

De meest voorkomende indicatie voor PCC behandeling was een gastro-intestinale bloeding (57% in ieder cohort; $P=0,73$). De behandeling van de bloeding naast de PCC behandeling was in beide cohorten vergelijkbaar voor wat betreft het aantal patiënten dat bloedtransfusie heeft gehad, endoscopische behandelingen, overige chirurgische behandelingen en het aantal IC opnames.

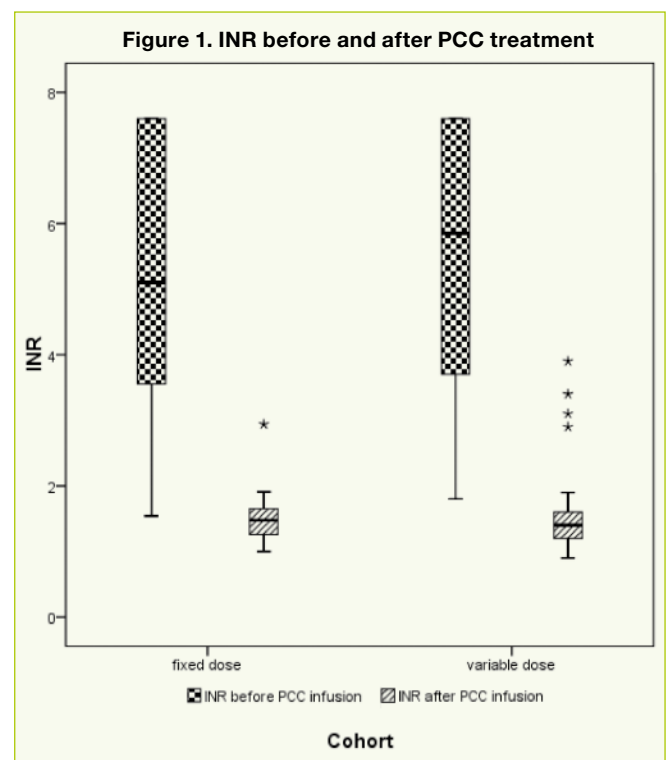
De gebruikte dosering in het vaste doseringscohort was 40 ml. Bij 32 (32%) patiënten is hiervan afgeweken. Hiervan hebben 29 patiënten een lagere dosering (mediaan 20 ml) en 3 patiënten een hogere dosering (2 patiënten kregen 60 ml en 1 patiënt werd behandeld met 50 ml) dan de afgesproken vaste dosering van 40 ml toegediend gekregen. In het variabele doseringscohort, was de mediane dosering 60 ml (range 20-200 ml). In het vaste doseringscohort kregen 3 (3%) patiënten een 2de gift PCC versus 4 (2,9%) patiënten in het variabele doseringscohort ($P=1,00$)

INR

De streef INR <2 werd bereikt bij 91,7% versus 94,7% van de patiënten in het vaste en variabele doseringscohort, respectievelijk. Het risicoverschil bedroeg -2,99%, met een BI 90 van -8,64 tot 2,66. Gezien het gestelde maximum verschil van (-)4% is de niet-inferioriteit van de vaste lage dosering niet vastgesteld (tabel 2).

De initiële mediane INR was 5,1 (range 1,5 tot >7,6) en 5,9 (range 1,8 tot >7,6) in het vaste en variabele cohort respectievelijk ($p = 0,76$) en daalde na de toediening van PCC in het vaste doseringscohort tot 1,5 (1,0-2,9) en in het variabele doseringscohort tot 1,4 (0,9-3,4) (figuur 1).

Figuur 1. INR verandering na toediening protrombinecomplex concentraat (PCC)



Uit een geplande subgroepanalyse bleek dat niet-inferioriteit van de vaste dosering behaald was voor alle patiënten met een uitgangs-INR lager dan 5. (risicoverschil 1,9% BI 90 van -2,4 tot 5,1; $P < 0,001$)

Additionele post-hoc analyse liet zien dat de niet-inferioriteit van de vaste lage dosering behaald was voor alle patiënten met een uitgangs-INR lager dan 7,5. Dit betrof 64% van de totale populatie (risicoverschil 1,9% BI 90 -2,4 tot 6,1; $P < 0,001$).

Klinische uitkomst

Een succesvolle klinische uitkomst na de eerste gift werd in het vaste doseringscohort waargenomen bij 97 (96%) en in het variabele doseringscohort bij 122 (88%) van de patiënten (risicoverschil 8,27%; $P < 0,001$). De niet-inferioriteit van de vaste PCC dosering is op basis van deze uitkomstparameter behaald (tabel 2).

PCC behandeling in relatie met het lichaamsgewicht en klinische uitkomst

In beide cohorten werd geen verschil gezien in de toegediende hoeveelheid PCC uitgedrukt in eenheden factor IX per kilogram lichaamsgewicht (F IX/kg) aan patiënten met een positieve klinische uitkomst versus de patiënten met een negatieve klinische uitkomst in hetzelfde cohort. In het vaste doseringscohort kregen de patiënten met een positieve klinische uitkomst een mediaan van 13,2 IE F IX/kg (range 2,9 tot 28,9) versus 14,1 IE F IX/kg (range 8,7 tot 15,5) bij patiënten met een negatieve klinische uitkomst ($P = 0,73$).

Patiënten met een positieve klinische uitkomst in het variabele doseringscohort waren behandeld met 21,0 IE F IX/kg (range 8,2 tot 40,0) versus 18,8 IE F IX/kg (range 13,0 tot 35,5) bij patiënten met een negatieve klinische uitkomst.

Tijd tot infusie

In alle patiënten die via de Spoed Eisende Hulp (SEH) waren binnengekomen voor de PCC behandeling (60% van de geïncludeerde patiënten), is de tijd tussen aanmelding bij de SEH tot het bestellen van de PCC gemeten. Deze was voor het vaste doseringscohort 130 minuten (90% range 22-233 minuten) en voor het variabele doseringscohort 160 minuten (90% range 60-320 minuten. $P = 0,015$) (Tabel 2).

Tabel 2. Overall resultaten

	Vaste dosering (N=101)	Variabele dosering (N=139)	Risicoverschil of P-waarde
Streef-INR bereikt, N (%)	88 (91,7%)	124 (94,7%)	-2,99% (90 % CI -8,6 - 2,7)
Succesvolle klinische uitkomst, N (%)	97 (96%)	122 (88%)	8,27 % (90 % CI 2,7 - 13,9)
PCC dosering in F IX/patiënt, mediaan [range]	1040 IU [260-1560]	1560 IU [520-3120]	**P < 0,001
INR na PCC, mediaan [range]	1,48 [1-2,94]	1,40 [0,9-3,40]	*P = 0,018
Tijd tot infusie in minuten, mediaan	130	160	*P = 0,015
[90% central range]	[22-233]	[60-320]	

90% CI: 90%-betrouwbaarheidsinterval

INR na behandeling ontbreekt voor 5 patiënten (5%) in het vaste doseringscohort en voor 8 (6%) patiënten in het variabele doseringscohort. Deze zijn niet meegenomen in de berekening van percentage streef-INR bereikt.

Complicaties

Diep veneuze trombose is één dag na toediening van PCC vastgesteld bij één patiënt in het variabele doseringscohort. Daarnaast zijn twee patiënten (één in ieder cohort) overleden aan de gevolgen van een trombo-embolie (ischemisch CVA 7 dagen na PCC en longembolie 19 dagen na PCC). Sterfte tijdens de ziekenhuisopname kwam voor bij 14 (14%) en 36 (26%) patiënten in vaste respectievelijk variabele doseringscohort ($p = 0,025$).

In het vaste doseringscohort overleden twee patiënten (14% van de totale mortaliteit in deze cohort) aan hun bloeding versus acht patiënten (22%) in het variabele doseringscohort.

Beschouwing

In dit prospectieve onderzoek leidt toediening van PCC volgens een vaste doseringsstrategie bij 92% van de patiënten tot de gewenste INR versus 95% van de patiënten in het variabele doseringscohort. Dit betekent dat de niet-inferioriteit van de vaste dosering ten opzichte van de variabele dosering niet aangetoond is op basis van het behalen van de streef-INR. De niet-inferioriteit van de vaste dosering is echter wel aangetoond op basis van de klinische uitkomst, onafhankelijk van de behaalde INR.

Om te begrijpen welke rol de uitgangs-INR en de bereikte INR spelen in het bepalen van de klinische uitkomst, hebben we zowel een geplande subgroep analyse als een post hoc analyse uitgevoerd. Uit deze analyses bleek dat de niet-inferioriteit van de vaste lage dosering gold voor alle patiënten met een uitgangs-INR lager dan 7,5. Dit betrof tweederde van onze patiëntenpopulatie.

Het voorkomen van trombo-embolische complicaties in onze studie was laag (1,2%) en vergelijkbaar met andere studies op dit gebied [14,20-24].

In onze studie hebben we de tijd tot infusie van PCC gemeten bij de patiënten die zich via de SEH presenteerden. Deze is voor de patiënten in het vaste doseringscohort een mediaan van 30 minuten korter dan in het variabele doseringscohort. Aangezien de beschikbaarheid en de logistiek van PCC in beide ziekenhuizen vergelijkbaar is, lijkt het aannemelijk dat de kortere tijd tot toediening een

gevolg is van de eenvoud van de vaste doseringsstrategie. Deze tijdsreductie zou een verklaring kunnen zijn voor onze paradoxale bevindingen voor de INR en de klinische uitkomst waarbij wij suggereren dat de tijd tot infusie een kritischer en wellicht belangrijker factor is in de behandeling van VKA geassocieerde bloedingscomplicaties dan de uitgang-INR. Echter, onze bevindingen moeten in toekomstig onderzoek bevestigd worden, bij voorkeur in een gerandomiseerde setting.

Sterk punt van Proper-studie is dat de geïncludeerde patiënten een goede afspiegeling zijn van de dagelijkse praktijk. Alle patiënten die volgens de behandelend arts in aanmerking kwamen voor PCC zijn geïncludeerd, ongeacht leeftijd of ernst van de (co)morbiditeit. Dit in tegenstelling tot bestaande literatuur waar vaak veel exclusiecriteria gehanteerd worden, zoals een levensverwachting van minder dan 3 maanden of een progressieve fatale comorbiditeit [7,13]. Het afwijken van een geldend protocol, zoals wij kunnen zien bij 32% van de patiënten in het vaste doseringscohort, behoort echter ook tot de dagelijkse praktijk. Aangezien wij met deze studie beoogden om de klinische praktijk te analyseren, zijn ook de uitkomsten van behandeling bij deze patiënten meegenomen. Noemenswaardig is wel dat 91% van de afwijkingen van het protocol geresulteerd heeft in behandeling met een lagere hoeveelheid PCC waarbij deze non-adherence de resultaten van onze studie niet in het voordeel van de vaste dosering beïnvloed heeft.

Een beperking van de Proper-studie is het ontwerp, zonder random toewijzing van te onderzoeken behandelingen. Mogelijk verschillen de patiëntpopulaties en de standaard zorg van beide deelnemende ziekenhuizen van elkaar. Gezien het ontbreken van verschillen tussen beide cohorten in patiëntkarakteristieken na een grondige evaluatie van zowel de gebruikelijke als de minder gebruikelijke patiëntkenmerken (bv. de comorbiditeitsindex) zijn er echter geen aanwijzingen dat de manier van patiëntselectie heeft geleid tot vertekening van de resultaten.

Ondanks 60 jaar ervaring is er nog steeds veel heterogeniteit in de manier van behandeling van VKA geassocieerde bloedingen. Door het ontbreken van een goed onderbouwd, eenvoudig doseerschema lijkt de start van PCC behandeling te worden vertraagd. Ondanks de toelating van nieuwe orale anticoagulantia op de markt, is de verwachting dat zowel VKA als PCC veelvuldig toegepast zullen blijven worden. Het vaststellen van een goed gedefinieerd protocol voor de urgente behandeling met PCC is dan ook nog steeds zeer relevant [25]. Bovendien wordt steeds vaker de toepassing van PCC als antidotum voor sommige nieuwe orale anticoagulantia onderzocht [26].

Alhoewel de vaste lage dosering van PCC alleen non-inferieur was in patiënten die zich met een uitgang-INR lager dan 7,5 presenteerden, pleiten wij voor een zo snel mogelijke start van de behandeling van een klinisch relevante of ernstige VKA geassocieerde bloeding met 40 ml PCC. Deze strategie bevordert de snelheid van handelen en is in termen van klinische uitkomst niet-inferieur gebleken. Bovendien kan men na toediening van de 40 ml een

additionele gift op basis van het gewicht van de patiënt, de uitgang-INR of na consult met een deskundige hematoloog/klinisch chemicus of ziekenhuisapotheker overwegen.

Referenties

1. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: An inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet* 1996;348:423-8.
2. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: Results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (italian study on complications of oral anticoagulant therapy). *Thromb Haemost* 1997;78:1438-43.
3. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol* 2001;115:145-9.
4. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): Third edition-2005 update. *Br J Haematol* 2006;32:277-85.
5. Keeling D, Baglin T, Tait C et al., British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-24.
6. Pabinger-Fasching I. Warfarin-reversal: Results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res* 2008;122 Suppl 2:S19-22.
7. Pabinger I, Brenner B, Kalina U et al. Beriplex P/N Anticoagulation Reversal Study Group. Prothrombin complex concentrate (beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: A prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008;6:622-31.
8. Chapman SA, Irwin ED, Beal AL et al., Prothrombin complex concentrate versus standard therapies for INR reversal in trauma patients receiving warfarin. *Ann Pharmacother* 2011;45:869-75.
9. Demeyere R, Gillardin S, Arnout J et al. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: A randomized study. *Vox Sang* 2010;99:251-60.
10. Dager WE. Using prothrombin complex concentrates to rapidly reverse oral anticoagulant effects. *Ann Pharmacother* 2011;45:1016-20.
11. Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res* 2007;119:643-51.
12. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001;115:998-1001.
13. Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Successful emergency reversal of phenprocoumon anticoagulation with prothrombin complex concentrate: A prospective clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:565-70.
14. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106:429-38.

15. Davey RJ, Shashaty GG, Rath CE. Acute coagulopathy following infusion of prothrombin complex concentrate. *Am J Med* 1976;60:719-22.
16. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (beriplex): Efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116:619-24.
17. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H et al. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005;115:455-9.
18. Khorsand N, Veeger NJ, Muller M et al. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. *Transfus Med* 2011;21:116-23.
19. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
20. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost*. 2006;4:967-70.
21. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J et al. Prothrombin complex concentrate (octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007;121:9-16.
22. Vigue B, Ract C, Tremey B et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007;33:721-5.
23. Fraser TA, Corke CF, Mohajeri M et al. A retrospective audit of the use of prothrombinex-HT for refractory bleeding following adult cardiac surgery. *Crit Care Resusc* 2006;8:141-5.
24. van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: An open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006;118:313-20.
25. Goodnough LT, Shander A. How I treat warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage. *Blood* 2011;117:6091-9.
26. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.

In het Kort

INR waarden tijdens de Ramadan bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken

Besproken artikel: Lai Y, et al. The effects of fasting in muslim patients taking warfarin. *J Thromb Haemost* 2014;12:349-54

Door W.M. Lijfering (w.m.lijfering@lumc.nl)

Waarom dit onderzoek?

Dat bepaalde diëten invloed hebben op de INR is bekend, maar het effect van de vastenperiode bij moslims (Ramadan) die vitamine K-antagonisten (VKA) gebruiken is nog niet eerder onderzocht.

Onderzoeksvraag

Wordt de INR waarde beïnvloed door de Ramadan?

Hoe werd dit onderzocht?

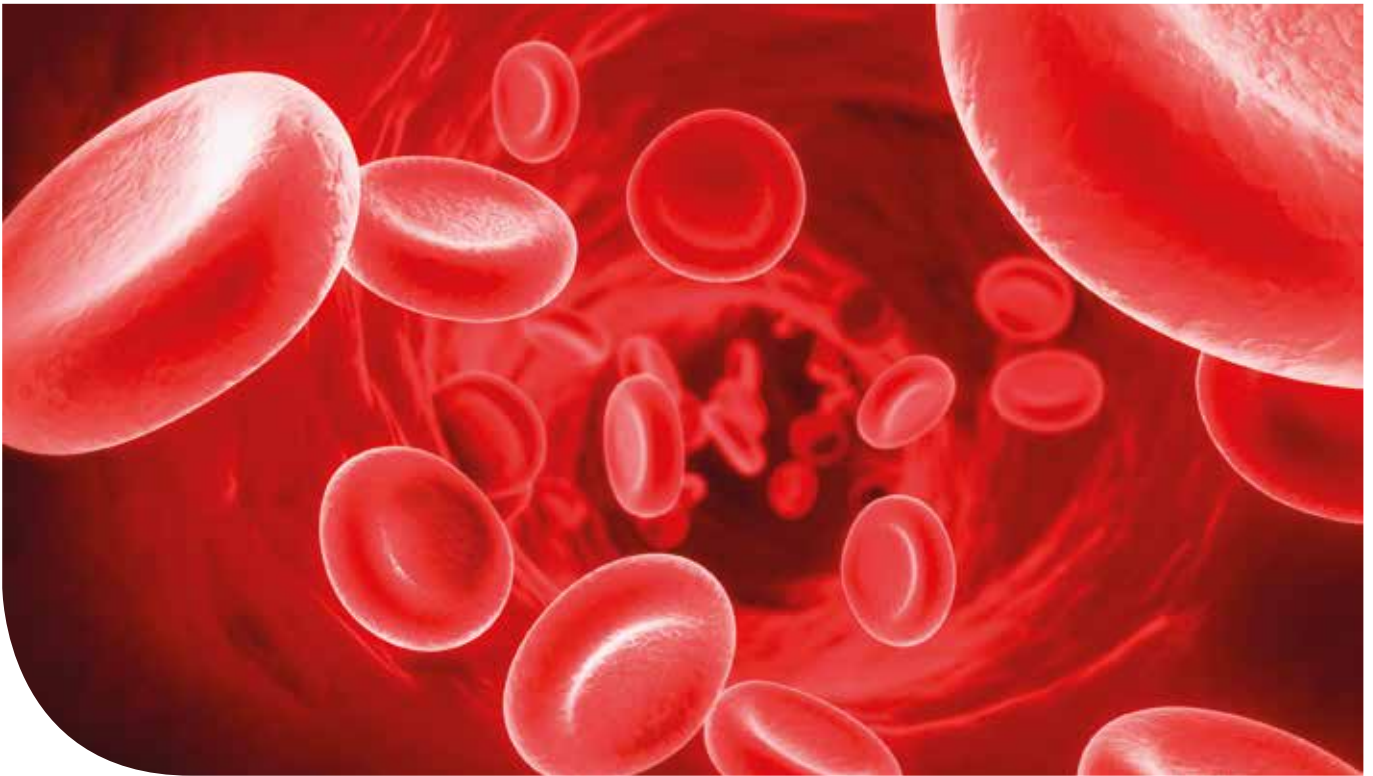
In een cross-over studie van 32 moslimpatiënten uit Singapore in de leeftijd tussen 20 en 80 jaar, die goed ingesteld waren op VKA werden de INR waarden in de maand voor de Ramadan, tijdens de Ramadan en de maand na de Ramadan met elkaar vergeleken. Tevens werd gekeken of de tijd binnen de therapeutische range veranderde in deze 3 perioden.

Belangrijkste resultaten

De gemiddelde INR in de maand voor de Ramadan was 2,4. Deze gemiddelde INR steeg met 0,2 punten gedurende de Ramadan, en normaliseerde weer tot 2,4 in de maand na de Ramadan. De tijd binnen de therapeutische waarde verlaagde van 81% voor de Ramadan tot 70% gedurende de Ramadan. In de maand na de Ramadan was de tijd beneden de therapeutische waarde 15%, terwijl dit in de maand voor de Ramadan minder dan 1% was. Al deze resultaten waren statistisch significant. Bloedingen dan wel trombose werden wel volgens protocol gedocumenteerd, maar werden niet gezien gedurende de studieperiode.

Consequenties voor de praktijk

Gedurende de Ramadan werden (iets) verhoogde INR waarden gezien ten opzichte van de maand voor de Ramadan, en hadden patiënten die VKA gebruikten aanzienlijk vaker een INR die buiten de therapeutische range lag. Ofschoon er geen bloedingen dan wel trombose in deze studie gedocumenteerd werden, lijkt het raadzaam om moslimpatiënten gedurende de Ramadan vaker te controleren op de INR.



Risicofactoren voor het krijgen van bloedingen tijdens de behandeling met vitamine K-antagonisten: (praktische) overwegingen bij het opzetten van een wetenschappelijke studie

Nienke van Rein^{1,2}, Marie-Claire Kleinegris³

1. Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum

2. Eindhoven Laboratorium voor Experimentele Vasculaire Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum

3. Laboratorium voor Klinische Trombose en Hemostase, Interne Geneeskunde, School for Cardiovascular Diseases, Maastricht University Medical Centre

Samenvatting

Om genetische en in plasma aanwezige risicofactoren voor het krijgen van bloedingen tijdens de behandeling met vitamine K-antagonist (VKA) te identificeren is de “QUALity of treatment with Vitamin K Antagonists (QUA-VKA)-studie” opgezet. Bij vier trombosediensten (Leiden, Maastricht, Den Haag en Hoofddorp) wordt een cohort gevormd van nieuw aangemelde VKA-patiënten. Van deze patiënten wordt het overgebleven materiaal uit de bloedbuizen verzameld nadat de INR is bepaald. De studiedeelnemers worden vervolgens gedurende de VKA behandeling gevolgd waarna wordt bekeken welke patiënten bloedingen hebben gehad (cases) en ook zal een groep bijpassende patiënten zonder bloedingen (controles) uit het cohort worden geselecteerd. Vervolgens wordt bepaald of en welke parameters in plasma en DNA van de cases afwijken ten opzichte van de controles. Doelstelling van de studie is, door op deze manier risicofactoren voor het ontwikkelen van bloedingen te identificeren, uiteindelijk de kwaliteit van de behandeling met VKA te verbeteren.

Achtergrond

Vitamine K-antagonisten (VKA) vormen al jaren de hoeksteen van de behandeling en de preventie van veneuze en arteriële trombo-emboliën ^[1]. De optimale VKA-dosis, waarbij er een goede balans is tussen het antistollingseffect en de kans op bloedingen, is afhankelijk van een aantal intra- en interindividuele factoren ^[1]. Zo hebben mensen met hypertensie of een abnormale nier- of leverfunctie een verhoogde kans op het krijgen van bloedingen tijdens de behandeling met VKA ^[2]. Daarnaast geeft een verhoogde international normalized ratio (INR) ook een verhoogde kans op bloedingen ^[3]. Echter, 30% van de bloedingen blijkt plaats te vinden bij een INR binnen de vastgestelde streefwaarden ^[4]. Een eiwit dat in eerdere onderzoeken een relatie leek te hebben met bloedingen is oplosbaar trombomoduline. Mensen die een bloeding kregen tijdens de behandeling met VKA bleken een hogere concentratie van dit eiwit in plasma te hebben ^[5, 6]. Voorspellende en verklarende factoren voor het krijgen van bloedingen zijn voor de rest nog weinig voorhanden ^[4, 7]. In januari 2012 zijn we

daarom begonnen met het “QUALity of treatment with Vitamin K Antagonists (QUA-VKA)-onderzoek”. Deze studie heeft als doel genetische en in plasma aanwezige risicofactoren voor het krijgen van bloedingen tijdens de behandeling met VKA te identificeren. We beschrijven hier hoe de studie is opgezet en tegen welke praktische aspecten we zijn aangelopen.

Uitvoering

Deze cohortstudie is bij vier trombosediensten (Leiden, Maastricht, Den Haag en Hoofddorp) opgezet. Hierbij wordt van nieuw aangemelde patiënten van 18 jaar en ouder (ongeacht de indicatie voor behandeling met VKA) het overgebleven materiaal uit de bloedbuizen verzameld nadat de INR is bepaald. Het overgebleven plasma wordt in cupjes gepipetteerd, waarna de cellen worden gebruikt om DNA te isoleren en beide worden opgeslagen. Klinische karakteristieken (bijvoorbeeld leeftijd, geslacht, indicatie voor VKA-gebruik) van de deelnemende patiënten worden verkregen uit het patiëntinformatiesysteem van de trombosediensten. De patiënten worden vervolgens tot het einde van de VKA behandeling, het einde van de studie of een ernstige bloeding gevolgd. Tijdens deze follow-up verzamelen de deelnemende trombosediensten informatie over mogelijke complicaties (ernstige bloedingen) tijdens de VKA-behandeling. Nadat de follow-up is afgerond, wordt onderzocht welke patiënten bloedingen hebben ontwikkeld, waarna ook een groep deelnemende patiënten zonder bloedingen wordt geselecteerd. Van deze beide groepen worden verscheidene parameters in het plasma en DNA bepaald. Op deze manier worden factoren voor het ontstaan van bloedingen tijdens de behandeling met VKAs geïdentificeerd. Parameters waar we aan denken zijn bijvoorbeeld oplosbaar trombomoduline, stollingsfactor VIIa en stollingsfactor IX.

To consent or not to consent?

Omdat de patiënten niet aan extra handelingen worden onderworpen voor deze studie (het bloed is immers al afgenomen voor de INR-bepaling en zou anders worden vernietigd) valt deze studie niet onder de reikwijdte van de WMO (Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen). Tijdens het medisch ethische toetsingsproces bleek de regelgeving rond niet WMO-plichtig onderzoek nog niet eenduidig geïnterpreteerd te zijn, waardoor verschillende medisch ethische toetsingscommissies een afwijkend beleid hadden. Voor de QUA-VKA studie betekende dit dat de trombosediensten van Leiden, Den Haag en Hoofddorp mogen werken met een zogenaamde ‘verklaring van geen bezwaar tegen uitvoering van het onderzoek’. Patiënten krijgen dan bij aanmelding bij de trombosedienst informatie over de studie thuisgestuurd, waarna zij desgewenst bezwaar kunnen maken tegen deelname. Wordt er geen bezwaar gemaakt, dan wordt het bloed van de patiënt gebruikt voor de studie. In Maastricht werd geoordeeld dat het restbloed alleen voor de studie gebruikt mocht worden wanneer door de patiënt expliciet toestemming is gegeven middels een informed consent formulier.

Nadat patiënten (indirect of actief) toestemming hebben gegeven voor deelname wordt het patiëntnummer

omgezet in een studienummer, waarbij de onderzoeker niet kan achterhalen welk studienummer bij welke patiënt hoort. Op deze manier wordt de privacy van de patiënten gewaarborgd. In principe worden gemeten parameters van de desbetreffende patiënt niet naar een individuele patiënt teruggekoppeld. Indien afwijkingen worden gevonden die zodanig belangrijk zijn dat een commissie van artsen vindt dat dit moet worden teruggekoppeld naar de patiënt, wordt dit gedaan door de behandelend arts.

Materiaal verzamelen

Van alle studiepatiënten bij de trombosediensten wordt drie keer bloed aan het begin van de VKA behandeling verzameld. Het vinden van de buizen die horen bij de studiepatiënten is een grote uitdaging: iedere dag worden veel mensen door de trombosedienst geprikt, waarvan het grootste deel niet meedoet aan de studie. Om de buisjes van de studiepatiënten toch te kunnen onderscheiden wordt een opmerking op de kalender/prikstrook geprint. Hierop staat dat de betreffende patiënt meedoet aan de studie en dat de bloedbuis daarvoor apart moet worden gehouden. De medewerker ziet dit en markeert de buis voor de studie. Aan het einde van de route worden de bloedbuizen op het lab verzameld en een keer extra gemarkeerd door de analisten, waarna eerst de INR wordt bepaald. Nadat de INR is bepaald worden patiëntnummers omgezet in studienummers door middel van een coderingsformulier, waarna plasma dat nog over is in (al gestickerde) cupjes wordt gepipetteerd met hetzelfde studienummer. Deze cupjes worden ingevroren. De buizen met overgebleven cellen worden vervolgens ook voorzien van dezelfde studienummers, waarna binnen één week uit deze buizen DNA wordt geïsoleerd. Het plasma en DNA wordt vervolgens bewaard bij -80°C.

Huidige stand van zaken

Tot nu toe is van meer dan 10.000 patiënten materiaal verzameld, van wie tot op heden circa 150 mensen een ernstige bloeding hebben gehad. Indien alles volgens de planning verloopt verwachten we begin 2015 de eerste resultaten van de studie te hebben en mogelijk beter te kunnen voorspellen en verklaren wie een grote kans heeft om een bloeding te krijgen tijdens de behandeling met VKA.

Dankwoord

We bedanken de Nederlandse Hartstichting en het Innovative Coagulation Diagnostics (INCOAG) voor de financiële middelen om dit onderzoek mogelijk te maken. Daarnaast zou deze studie niet mogelijk zijn zonder alle hulp van de medewerkers en analisten van de trombosedienst. Graag willen we daarom iedereen bedanken voor de enthousiaste hulp en fijne samenwerking!

Referenties

- [1] Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: *the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. *Chest* 2004;126:287S-310S.
- [2] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.

- [3] Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG et al. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005;128:513-9.
- [4] Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Meijer K et al. Minor bleeds alert for subsequent major bleeding in patients using vitamin K antagonists. *Br J Haematol* 2011;153:508-14.
- [5] van der Heijden JF, Rekké B, Hutten BA et al. Non-fatal major bleeding during treatment with vitamin K antagonists: influence of soluble thrombomodulin and mutations in the propeptide of coagulation factor IX. *J Thromb Haemost* 2004;2:1104-9.
- [6] Lind M, Boman K, Johansson L et al. Thrombomodulin as a marker for bleeding complications during warfarin treatment. *Arch Intern Med* 2009;169:1210-5
- [7] van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62.

Externe kwaliteitscontrole van Point-of-Care apparaten voor PT/ INR bepaling. Definitief van bloed naar plasma?

Ton van den Besselaar, RELAC Laboratorium, Afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum



Externe kwaliteitscontrole van de protrombinetijd (PT) en International Normalized Ratio (INR) bepaling is een essentieel onderdeel van de laboratoriumpraktijk. Aangezien de PT/INR bepaling door laboratoria in bijna alle gevallen met citraatplasma wordt uitgevoerd, is het vanzelfsprekend dat controlemonsters voor externe kwaliteitscontrole ook uit citraatplasma bestaan. In Nederland wordt externe kwaliteitscontrole van de PT/INR laboratoriumbepaling georganiseerd door de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) en door de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek (SKML).

In de laatste twee decennia is het gebruik van Point-of-Care (POC) apparaten voor PT/INR bepaling sterk toegenomen. Deze apparaten worden niet alleen door patiënten thuis

gebruikt (zelfmeetapparaten), maar ook door trombose-diensten. Er is algemene overeenstemming dat regelmatige externe kwaliteitscontrole van POC apparaten essentieel is.¹ Meerdere landen in Europa hebben een eigen programma opgezet voor externe kwaliteitscontrole van INR bepalingen met POC apparaten.² Toch heeft traditionele externe kwaliteitsbewaking ook beperkingen, zoals de vertraging tussen meting van het controlemonster en centrale rapportage naar de deelnemers, en het veelal ontbreken van een juiste waarde voor het controlemonster.³

In Nederland wordt vanaf 2005 door de FNT een extern kwaliteitscontroleprogramma georganiseerd voor POC apparaten. De controlemonsters voor dit programma worden bereid door het RELAC laboratorium in samenwerking met de afdeling Reagentia van Sanquin te Amsterdam.

De controlemonsters waren oorspronkelijk bloedmonsters omdat sommige POC apparaten PT/INR uitsluitend geschikt waren voor bepalingen in bloedmonsters. In de begintijd van het programma werden controlemonsters gebruikt in drie typen POC apparaten: CoaguChek-S, CoaguChek XS, en ProTime Microcoagulation System (PMS). CoaguChek-S en PMS zijn in 2012 van het toneel verdwenen en thans gebruiken alle deelnemers van het FNT externe kwaliteitscontroleprogramma de CoaguChek XS. Hoewel de CoaguChek XS net als de meeste andere POC apparaten ontworpen is voor bloedmonsters, kunnen met dit apparaat ook plasmamonsters worden geanalyseerd. Aangezien plasmamonsters eenvoudiger zijn te bereiden dan bloedmonsters, worden vanaf 2013 alleen nog plasmamonsters gebruikt voor de externe kwaliteitscontrole. Het primaire doel van deze bijdrage is de ervaringen met de plasmamonsters in 2013 te rapporteren.

Materialen en methoden

Citraatplasma's van patiënten die met vitamine K-antagonisten werden behandeld, werden gepoold en ingevroren. Na ontdooien werden de gepoolde plasma's in aanwezigheid van methyleenblauw met licht behandeld (fotodynamische behandeling) om o.a. hepatitis B en C virus en HIV te inactiveren. Vervolgens werden de plasma's in 0,5 ml hoeveelheden uitgevuld in plastic buisjes en per post naar de deelnemers van de externe kwaliteitscontrole gestuurd. Behalve deze controleplasma's werden bovendien een buisje met calciumchloride (16 mmol/L) en lege plastic reageerbuisjes meegestuurd. Iedere deelnemer ontving de volgende schriftelijke instructies voor het uitvoeren van de test:

- Kantel het buisje enkele malen om het monster te homogeniseren;
- Maak de Point-of-Care coagulometer gebruiksklaar;
- Open het buisje;
- Pipetteer 100 µl plasmamonster op de bodem van een leeg buisje;
- Pipetteer 100 µl calciumchloride oplossing op de bodem van het buisje bij het monster;
- Meng het monster en de calciumchloride oplossing door het buisje enkele malen te schudden;
- Pipetteer binnen 30 seconden een druppel van het mengsel op de teststrip;
- Noteer de meetresultaten (PT en INR) die op de display verschijnen in de tabel op de website;
- Noteer het lotnummer van de teststrips in de tabel op de website.

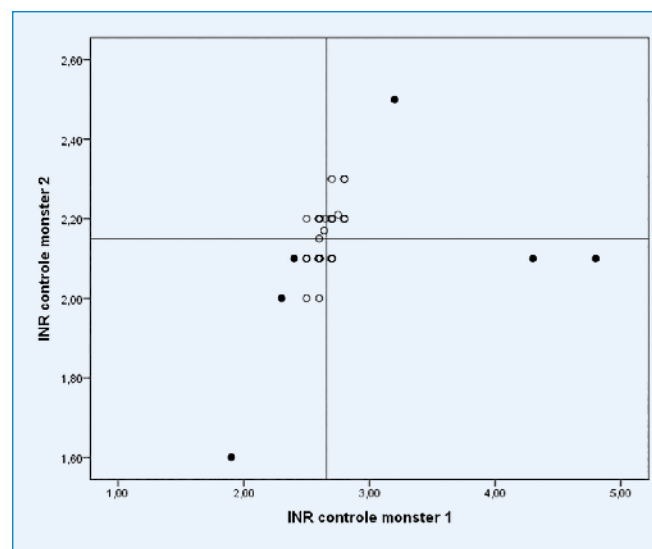
De deelnemers stuurden hun uitslagen (stollingstijden en INR) via de website van de externe kwaliteitscontrole naar het bureau van de FNT. Een computerprogramma werd gebruikt voor statistische evaluatie van de uitslagen. Uitbijters werden verwijderd voor de berekening van gemiddelde INR en tussen-lab variatie.⁴

Resultaten

Het aantal INR uitslagen per ronde en per controlemonster varieerde van 86 tot 94. Er waren in 2013 vijf rondes met twee verschillende monsters in elke ronde. Sommige deelnemers hebben in incidentele gevallen de PT uitslagen (seconden) verwisseld met de INR uitslagen waardoor deze

uitslagen als uitbijters werden herkend en werden verwijderd voor de definitieve berekening van gemiddelde waarde en tussen-lab standaard deviatie (SD) en variatiecoëfficiënt (VC). Behalve verwisselde uitslagen waren er ook nog andere (niet-verwisselde) uitslagen die als uitbijter werden verwijderd. In figuur 1 zijn de INR uitslagen van alle deelnemers in ronde 8124 (april 2013) weergegeven in een zogenaamde Youden-plot. In een Youden-plot wordt van iedere deelnemer de uitslag van monster 1 op de X-as gezet en de uitslag van monster 2 op de Y-as. Men kan zien dat de uitslagen van de meeste deelnemers dicht bij de gemiddelde waarden liggen. Sommige uitslagen liggen ver verwijderd van de gemiddelde waarden en zijn als uitbijters aangemerkt. Er was een significante correlatie tussen de uitslagen van monster 1 en die van monster 2. Dit betekent dat indien de uitslag van monster 1 relatief hoog is, dit vaak ook het geval is voor monster 2. In Tabel 1 zijn de gemiddelde INR's en VC's van alle controlemonsters in 2013 weergegeven. De mediaan van de VC's was 3,1%. Bovendien is het percentage voldoende uitslagen gegeven. Een INR uitslag is voldoende indien de afwijking ten opzichte van de gemiddelde INR niet groter is dan 15%. Het percentage voldoende uitslagen varieerde van 93,4% tot 98,9%.

Figuur 1. Youden-plot van INR uitslagen in ronde 8124 (april 2013). Gevulde symbolen betreffen deelnemers met een uitbijter voor monster 1 of monster 2 of beide monsters. Veel deelnemer uitslagen waren identiek en zijn in de Youden-plot niet van elkaar te onderscheiden door overlapping. De verticale en horizontale lijnen geven de gemiddelde INR voor monster 1 respectievelijk monster 2 aan.



Discussie

Na verwijdering van uitbijters zijn de VC's van de INR's zeer acceptabel wanneer men deze vergelijkt met die in andere externe kwaliteitscontroleprogramma's. De mediaan van de tussen-lab VC van de INR in het FNT externe kwaliteitscontroleprogramma van de laboratoriumbepaling in 2012 was 3,3% voor de groep Innovin gebruikers, 2,9% voor de groep Recombiplastin 2G gebruikers, en 3,1% voor de groep Hepato Quick gebruikers.⁵ Deze waarden liggen erg dicht bij de mediaan VC voor de groep CoaguChek XS gebruikers in de huidige studie. Onze resultaten steken ook

Tabel 1. Gemiddelde INR, tussen-lab variatiecoëfficiënt (VC) en percentage voldoende uitslagen.

Bepalingsdatum	Monster 1			Monster 2		
	INR	VC (%)	Voldoende (%)	INR	VC (%)	Voldoende (%)
22-02-2013	2,91	3,1	95,7	3,46	3,0	95,7
26-04-2013	2,66	2,9	95,7	2,15	3,0	97,9
21-06-2013	2,93	2,9	97,8	4,23	3,6	93,4
11-10-2013	3,43	3,3	97,8	2,58	2,3	98,9
06-12-2013	2,16	3,2	98,8	2,55	3,1	98,8

gunstig af in vergelijking met die van de UK NEQAS in het Verenigd Koninkrijk en die van de Norwegian Quality Improvement of Primary Care Laboratories waarin met gevriesdroogde controlematerialen wordt gewerkt.^{6,7} De tussen-lab variatie in onze studie is de resultante van de reproduceerbaarheid (imprecisie) van de bepaling zelf, de verschillen tussen de meetinstrumenten en de batches van de teststrips, de variatie t.g.v. het pipetteren van plasma en calciumchloride oplossing, en de inhomogeniteit van het rondgezonden controleplasma. Op dit moment is het niet goed mogelijk om de bijdragen van alle verschillende variatiebronnen tot de totale tussen-lab variatie te schatten, maar de imprecisie van de bepaling zelf is wel goed bekend uit vorige studies. De imprecisie van de CoaguChek XS met vers bloed van patiënten varieert tussen 2,0% en 3,2%.^{8,9} De imprecisie van de CoaguChek XS heeft dus ongeveer dezelfde waarde als de tussen-lab variatie bepaald in de huidige studie. Dit betekent dat de bijdragen van andere variatiebronnen (verschillen tussen de lotnummers van de test strips, pipetteerfouten, inhomogeniteit van de controlemonsters) erg klein zijn. Hoewel in het algemeen de kwaliteit van de POC systemen en de gebruikers uitstekend is, kan niet worden uitgesloten dat incidentele uitbijters het gevolg zijn van onjuiste handelingen door de gebruikers. Is de overgang van bloedmonsters naar plasmamonsters in de externe kwaliteitscontrole nu definitief? Verschillende fabrikanten brengen nieuwe POC apparaten op de markt waarvan sommige uitsluitend kunnen functioneren met bloedmonsters en foutmeldingen geven indien plasmamonsters worden aangeboden. Het is niet uitgesloten dat in de nabije toekomst deze nieuwe POC apparaten door trombosediënten in gebruik zullen worden genomen. Om zoveel mogelijk trombosediënten te kunnen laten deelnemen, zouden de organisatoren van externe kwaliteitscontrole van POC apparaten kunnen overwegen dan toch weer terug te keren naar het rondzenden van controlebloedmonsters. In het RELAC laboratorium wordt onderzocht of het mogelijk is controlebloedmonsters te bereiden die met de recent ontwikkelde POC apparaten kunnen worden gebruikt. Stabiliteit en homogeniteit zijn belangrijke voorwaarden waaraan controlebloedmonsters dienen te voldoen.

Samenvatting

In het kader van externe kwaliteitscontrole van POC INR bepalingen werden in 2013 vloeibare controleplasma's rondgezonden. Deelnemers werden geïnstrueerd om zelf

controleplasma en calciumchloride te pipetteren en te mengen. Het percentage voldoende INR uitslagen bepaald met de CoaguChek XS varieerde tussen 93,4 en 98,9%. De tussen-lab variatiecoëfficiënt van de POC INR varieerde tussen 2,3 en 3,6%. Deze resultaten waren even goed als die van externe controle van de conventionele laboratoriumbepaling. Indien in de toekomst naast de CoaguChek XS ook andere, uitsluitend voor bloed ontworpen POC systemen zullen worden gebruikt, zijn wellicht opnieuw controlebloedmonsters nodig voor de externe kwaliteitscontrole.

Literatuurlijst

- Jespersen J, Poller L, van den Besselaar AMHP et al. External quality assessment (EQA) for CoaguChek monitors. *Thromb Haemost* 2010;103:936-41.
- Stavelin A, Meijer P, Kitchen D et al. External quality assessment of point-of-care International Normalized Ratio (INR) testing in Europe. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:81-88.
- Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *J Thromb Haemost* 2012;10:251-60.
- Reijnierse GLA, van den Besselaar AMHP, Hermans J. Een nieuw verwerkingsprogramma van ingezonden uitslagen in het kader van externe kwaliteitsbewaking. Ervaringen in 1988. *Tijdschr NVKC* 1989;14:122-7.
- Van den Besselaar AMHP. Het externe Laboratoriumkwaliteitscontrole programma van de Federatie van Nederlandse Trombosediënten in 2012. *Website FNT*(www.fnt.nl).
- Kitchen DP, Kitchen S, Jennings I et al. Point of Care testing devices: performance of the Roche CoaguChek XS and XS Plus in the UK NEQAS BC external quality assessment programme for healthcare professionals: four years' experience. *J Clin Pathol* 2012;65:1119-23.
- Stavelin A, Petersen PH, Sølvik U et al. External Quality Assessment of Point-of-Care Methods: Model for combined assessment of method bias and single-participant performance by the use of native patient samples and noncommutable control materials. *Clin Chem* 2013;59:363-71.
- Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res* 2008;139:381-9.
- Sølvik U, Petersen PH, Monsen G et al. Discrepancies in International Normalized Ratio Results between instruments: a model to split the variation into subcomponents. *Clin Chem* 2010;56:1618-26.



App voor de smartphone

Kerst de Jong,
teamleider Trombosedienst Leiden



Sinds medio november 2013 heeft de Trombosedienst Leiden als eerste trombosedienst in Nederland een app voor de smartphone beschikbaar.

De app kan ook geïnstalleerd worden op een iPad maar nog niet op een tablet.

Met deze app kan de patiënt zijn dagdosering en doseringskalender inzien. Tevens wordt de volgende controledatum getoond en kan een overzicht van recente INR uitslagen worden opgevraagd.

Zelfmeetpatiënten kunnen ook hun INR via de app insturen naar de trombosedienst. Zo nodig kan via de app een e-mail naar de trombosedienst worden verstuurd of kan direct telefonisch contact worden opgenomen.

De app is ontwikkeld door Asolutions voor Infotrom en is beschikbaar voor zowel de iPhone als telefoons met Android.

Het gebruik ervan is mogelijk in samenhang met de programma's Tropaz en Trodis. Trodis is het gebruikersprogramma voor de trombosedienst waarmee o.a. gedoseerd wordt. Tropaz geeft informatie uit Trodis via een webportal door aan patiënten en/of hulpverleners.

De app is interessant voor alle reguliere gebruikers en voor degenen die aan zelfmeten doen. De app is enthousiast ontvangen en wordt al door veel patiënten gebruikt.



FNT Nascholingsdag



Colofon

Redactie: dr. A.M.H.P. van den Besselaar, biochemicus | drs. A. Horikx, apotheker | drs. M. Piersma, internist | N.F.M. Groenewegen, directeur FNT
 Wetenschappelijk eindredacteur: dr. W.M. Lijfering, arts-epidemioloog LUMC
 Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten • Postbus 100, 2250 AC VOORSCHOTEN
 Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor Tromnibus 2-2014 is 25 juni 2014 • ISSN: 1380-2232

