



Jordanprijs uitgereikt

Tijdens de ledenvergadering van 16 april jl. is aan dr. F.J.M. (Felix) van der Meer en drs. R.P. (Ron) van 't Land de Jordanprijs uitgereikt. Deze erepenning wordt uitgereikt aan mensen die zich buitengewoon verdienstelijk hebben gemaakt voor de Federatie van Nederlandse Trombosediensten. De penning is vernoemd naar prof. Jordan, internist en oprichter van de eerste trombosedienst in Nederland.

De aanleiding voor de uitreiking van de penning aan Felix van der Meer is het feit dat Felix stopt met het organiseren van de jaarlijkse applicatiecursus voor artsen. Dit heeft hij 10 jaar gedaan en dat telkens naar volle tevredenheid van alle deelnemers. Daarnaast is Felix onder andere ruim 15 jaar bestuurslid geweest (twee periodes), maakte hij deel uit van de Tromnibus-redactie en is hij nog steeds lid van de commissies Interactie en Standaardisering Medisch handelen.

Ron stopt na 12 jaar als voorzitter van de Kwaliteitscommissie. Onder zijn voorzitterschap is het kwaliteitsbeoordelingssysteem van de FNT getransformeerd van een intern- audit- en beoordelingssysteem, via gezamenlijke accreditatie met CCKL, naar de internationale ISO normering van de Raad voor Accreditatie. Daarnaast heeft ook Ron deel uitgemaakt van het FNT bestuur en van de Commissie Standaardisering Medisch handelen.

Het bestuur van de FNT is Felix en Ron zeer erkentelijk voor al het werk dat zij met veel inzet jarenlang hebben verricht voor de Federatie. Unaniem was dan ook het besluit om als blijk van waardering aan hen de Jordanprijs uit te reiken.



FNT

- 02 Even voorstellen
- 03 Update van “De kunst van het doseren”
- 19 Fotocollage FNT Nascholingsdag 11 april 2015

Medisch

- 05 750^e patiënt geïncludeerd voor het VISTA onderzoek
- 06 Vitamine K in een drank of tabletten: een crossover trial en twee gerandomiseerde trials om effecten te vergelijken
- 09 Vasculaire complicaties bij patiënten met een nierziekte
- 11 Effect van afvallen na bariatrische chirurgie op behandeling met vitamine K-antagonisten

Algemeen

- 14 Evaluatie kennistoets doseerartsen Nederlandse trombosediensten

Inhoud

Even voorstellen

Beste lezer van de Tromnibus,



Zoals in het voorwoord van de laatste Tromnibus is geschreven ben ik kort geleden gestart als wetenschappelijk eindredacteur. Ik werk als internist-hematoloog met veel plezier in het Erasmus MC in Rotterdam. Mijn werkgebied is de hematologie in de volle breedte, maar de zorg voor patiënten met een bloedingsneiging of juist een tromboseneiging heeft mijn speciale interesse.

Dit levert een afwisselend pallet aan klinische vraagstukken op variërend van de behandeling van een patiënt met hemofilie tot een patiënt met recidiverende tromboses onder antistolling. Mijn onderzoek

richt zich ook op beide kanten van de hemostatische balans. Enerzijds doe ik onderzoek naar de optimale behandeling van patiënten met milde hemofilie, anderzijds onderzoek ik verschillende aspecten van de behandeling met vitamine K-antagonisten. Voor het laatste onderwerp ben ik voor een dag in de week verbonden aan Star-MDC in Rotterdam. Daar merk ik goed hoe de trombosedienstwereld aan het veranderen is. Er zijn veel initiatieven door het hele land om de zorg voor de patiënt nog beter te krijgen. Een unieke kans voor mij om dit van zo dichtbij te mogen volgen en begeleiden.

Ik wens u allen veel plezier bij het lezen van de Tromnibus. Mocht u nog goede ideeën hebben voor een onderwerp hoor ik het graag!

Marieke

Update van “De kunst van het doseren”

Mevr. B.D. van Dolder, directeur Stichting Trombosedienst voor ‘t Gooi e.o.

Kunst van het doseren

Binnen de FNT is de “Kunst van het doseren” tot standaard verklaard. Dat wil zeggen dat trombosediensten moeten kunnen beargumenteren als en waarom hun procedures van “de Kunst” afwijken. De “Kunst” is in boekvorm verschenen in 2010, sindsdien zijn er twee updates geweest, te weten in oktober 2011 en in februari 2014. De actuele versie van “De Kunst van het doseren” is te downloaden via de button kunst van het doseren op www.fnt.nl. Ook de wijzigingen t.o.v. eerdere versies zijn te vinden op de website van de FNT. In de App-store is het mogelijk de App “Dosereren” te downloaden.



Plannen van de commissie Standaardisering Medisch Handelen

In deze tijd staat de ketenzorg centraal, daarom is het extra van belang om binnen de trombosediensten tot meer uniformiteit in het medisch handelen te komen en lopende afspraken met andere koepelorganisaties zoveel mogelijk te integreren. Daarom is de commissie van plan om:

- Notities of veranderingen betreffende het medisch handelen door de doseerarts, die door de FNT zijn aangenomen, op te nemen in “de Kunst”, zoals de rangordetabel en het aanmeldingsformulier. De rangordetabel dateert uit 2009 en de therapeutische range van een aantal indicaties is veranderd.
- De richtlijnen van de FNT beter te integreren bij koepelorganisaties van onze zorgpartners, zoals de NMT (Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Tandheelkunde) inzake het ACTA-protocol, het LCR (landelijk coördinatiecentrum reizigersadvies) en andere koepels. Een mogelijkheid is het aanleggen van links naar de betreffende websites.

Organisaties en richtlijnen in het veld



NB: In het nieuwste protocol van de LCR staat bij vaccinatie bij cumarinederivaten:

- Alle vaccinaties mits < 1 ml kunnen intramusculair worden verricht, mits de antistolling stabiel is ingesteld
- Instelling op antistolling kan stabiel genoemd worden als de dosering in de laatste 3 maanden op basis van de INR controles niet behoefde te worden bijgesteld
- De vaccinatieplaats minimaal 2 minuten afdrucken, niet wrijven.

In de “Kunst” wordt geadviseerd, dat onze patiënten vaccinaties aan de trombosedienst doorgeven, zodat de trombosedienst een gericht advies kan geven. Dit advies houdt in, conform de LESA (feb. 2011), dat intramusculaire injecties in de bovenarm bij volwassenen geïnjecteerd kunnen worden als het volume < 1 ml is en de INR minder dan één week geleden in het therapeutische gebied is gemeten. In alle andere situaties is overleg van de patiënt of de huisarts met de trombosedienst noodzakelijk voor eventuele aanpassing van de dosering.

De redactie heeft de volgende antwoorden op vragen “uit het veld”:

1. Is combinatie met LMWH nodig bij herhaald te lage INR?

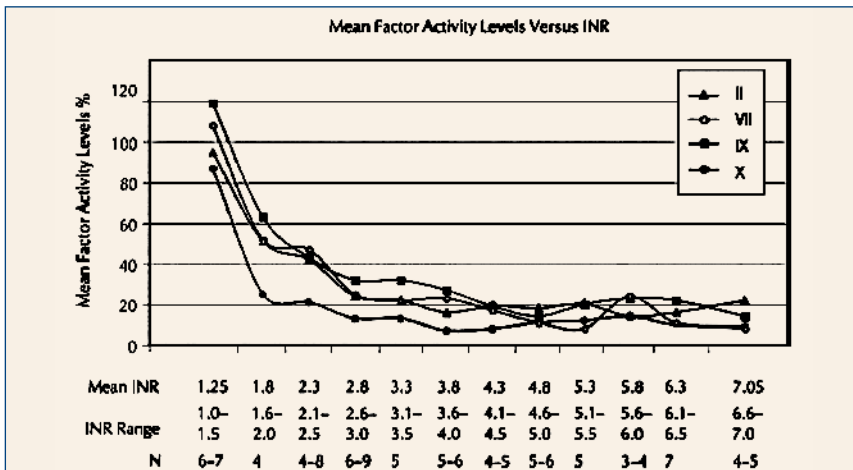
Uit wetenschappelijk onderzoek komt het nut van bridging bij een lage INR niet naar voren. De ACCP (American College of Clinical Pharmacy) adviseert nadrukkelijk bij een éénmalige optredende lage INR bij een stabiel ingestelde instelling niet te bridgen.

Advies bij INR meer dan 1,0 lager dan ondergrens van de streefwaarde:

- Controletermijn verkorten
- Compliantie checken (patiënt, apotheek)
- Co-morbiditeit en co-medicatie controleren
- Collegiaal overleg voorschrijver!

2. Hoge INR en wegzendtermijn. Waarom is de controletermijn bij INR boven de 5 in tabel 5.1 verschillend?

De gemiddelde activiteit van de stoffactoren laat in figuur 1 een soort plateau fase zien bij een INR van 3,6 en groter. De spiegels van de stoffactoren 2, 7, 9 en 10 dalen echter wel met stijgende INR alleen niet allemaal even snel en even veel. De minimale hemostatische spiegels voor de vitamine K afhankelijke factoren liggen verschillend per factor: Voor factor 7 is dit tussen 20-40%, voor factor 9 tussen 25-30%, voor factor 8 en factor 10 is dit tussen 10-20%. Boven een INR van 3,6 zijn de spiegels van alle vitamine K afhankelijke



Figuur 1. Gulati et al. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:490-494

stofactoren al minder dan 30% in meer dan 90% van de samples. De meeste spiegels liggen daarmee al onder de hemostatische waarde bij een INR van 3,6. De conclusie van de schrijvers van het artikel is dan ook dat een INR van 3,6 een kritische INR is waarbij de arts gewaarschuwd moet worden. Echter in praktijk is dit niet het geval en wordt in de meeste gevallen een INR waarde van 5,0 aangehouden.

De INR is dus niet een heel erg gevoelige maat om aan te geven hoe actief de stofactoren nog zijn. Er is een plateau bij waarden boven de 3,6 en een slechte correlatie tussen suprathérapeutische INR en spiegels van vitamine K afhankelijkke factoren. Het meten van factor activiteit in plasma geeft daarom niet goed het klinische risico weer.

De hoogte van de INR is echter wel geassocieerd met complicaties in grotere cohorten van patiënten met anti-stolling. Er wordt een dosisafhankelijk risico op complicaties gezien in relatie met de INR. Bij INR's <2 treden meer tromboembolische complicaties op en bij suprathérapeutische INRs treden exponentieel meer bloedingen op. Dit is de reden waarom wij ook INR afhankelijkke verschillen in controletermijn hanteren binnen de FNT.

3. Is er een relatie tussen (morbide) obesitas en de benodigde (opstart)dosis VKA?

Uit diverse studies kan worden geconcludeerd:

- Patiënten met overgewicht hebben een substantieel hogere startdosis nodig (tot 20-30% hoger)
- Patiënten met een laag gewicht lopen meer risico op over-anticoagulatie in de opstartfase.

Verwachte datum van update met deze wijzigingen

- Momenteel worden correcties door commissieleden beoordeeld
- Het aangepaste document komt zomer 2015 beschikbaar via de FNT website

Items die volgens de redactie nader onderzocht dienen te worden

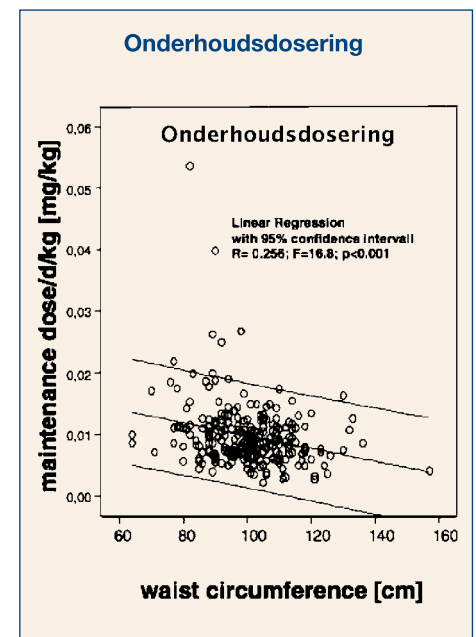
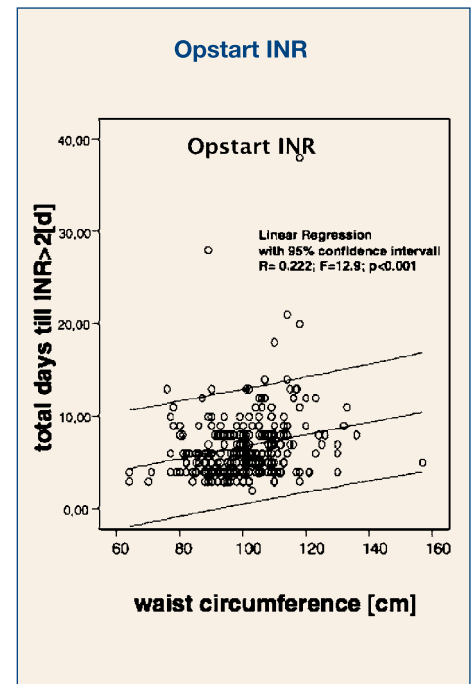
Beleid bij ingrepen, met name couperen van fenprocoumon met vitamine K, overbruggingsbeleid.

- Streven naar landelijk beleid!
- Afwachten herziening CBO-richtlijn op dit punt
- Op basis van data die beschikbaar is in het veld, nagaan welke wijze van couperen van fenprocoumon bij ingrepen de voorkeur verdient.

Switchen tussen VKA's

- Is het omzet schema op blz. 101 in de "Kunst" correct?
- Evaluatie van de combinatie van beide VKA's bij het overzetten van acenocoumarol naar fenprocoumon, zoals beschreven op blz. 103.
- Na hoeveel dagen is de INR na omzetting weer stabiel?

Mogelijk kan onderzoek binnen de FNT bij deze items ons inzichten verschaffen, binnen de FNT zijn veel data beschikbaar!



Figuur 2. Meyer zu Schwabedissen et al. Eur J Clin Pharmacol (2006) 62: 713-720

750^e patiënt geïnccludeerd voor het VISTA onderzoek

Janneke Hendriksen, VISTA onderzoeker Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde UMC Utrecht.



Behandeling met vitamine K-antagonisten na een diepe veneuze trombose (DVT) of een longembolie is heel effectief om een recidief te voorkomen. Tegenover deze beschermende werking van anticoagulantia staat de kans op bloedingen door de antistolling.

De optimale duur van de behandeling, bepaald door de afweging van de voor- en nadelen van antistolling, is echter verschillend voor bepaalde groepen patiënten. Bij een uitgelokte DVT of longembolie, bijvoorbeeld na een operatie, gipsbehandeling bij een botbreuk of tijdens een zwangerschap wordt in de meeste richtlijnen een behandelduur van drie maanden geadviseerd. Bij een niet-uitgelokte trombose zijn richtlijnen minder eenduidig. In ieder geval wordt aangeraden om deze patiënten zes maanden met antistolling te behandelen, daarna wordt aan de behandelende arts overgelaten om de antistolling te staken of te verlengen tot één jaar of voor onbepaalde tijd voort te zetten.

Deze individuele afweging van de behandelduur bij niet-uitgelokte DVT of longembolie geeft een grote variatie in behandeling en waarschijnlijk ook in effectiviteit van de antistolling. Recente onderzoeken suggereren dat een D-dimeer bepaling na de initiële behandelduur kan helpen om de patiënten die een hoge kans hebben op een recidief te onderscheiden van de patiënten met een lage kans.^{1,2}

Hoog-risico patiënten hebben mogelijk voordeel van verlengde behandeling, tenzij er contra-indicaties zijn. Met het VISTA onderzoek ('Venous thromboembolism: Tailoring Anticoagulant therapy duration') gaan wij na of er minder recidieven optreden als de behandelduur gebaseerd is op patiëntkenmerken en een D-dimeer test door toepassen van het Vienna predictiemodel.³ Hierbij nemen wij uiteraard ook het aantal bloedingen in overweging.

Op dit moment nemen negen trombosediensten deel aan het VISTA onderzoek. Het betreft de diensten uit Rotterdam, Utrecht, Hilversum, Amersfoort, Ede, Harderwijk, Zwolle, Deventer en Enschede. De dienst in Nijmegen start binnenkort deelname. Dankzij de enthousiaste medewerking van deze trombosediensten is de mijlpaal bereikt van de 750^e deelnemende patiënt. De verwachting is dat eind 2015 de inclusie afgesloten kan worden met 1.000 deelnemers. Daarna volgt een follow-up periode van twee jaar. In een volgend nummer van Tromnibus zal uitvoeriger ingegaan worden op de problematiek van het bepalen van de behandelduur bij DVT en longembolie.

Tabel 1. Recidiefrisico VTE binnen 1 jaar na staken van vitamine-K-antagonisten op basis van het Vienna predictiemodel.¹⁰

D-dimeer (ug/l)	vrouw			man		
	Distale DVT	Proximale DVT	PE	Distale DVT	Proximale DVT	PE
100	1,1 (0,6-1,8)	2,0 (1,1-3,7)	2,5 (1,4-4,4)	1,9 (1,0-3,5)	3,6 (2,1-6,0)	4,3 (2,7-6,9)
200	1,3 (0,7-2,4)	2,5 (1,4-4,5)	3,1 (1,8-5,3)	2,3 (1,3-4,2)	4,4 (2,7-7,0)	5,3 (3,5-8,1)
300	1,5 (0,8-2,7)	2,9 (1,6-5,0)	3,5 (2,0-5,8)	2,6 (1,5-4,7)	5,0 (3,2-7,7)	6,0 (4,0-9,0)
400	1,6 (0,9-3,0)	3,1 (1,8-5,4)	3,8 (2,3-6,2)	2,9 (1,6-5,0)	5,4 (3,5-8,2)	6,5 (4,4-9,6)
500	1,8 (1,0-3,2)	3,3 (2,0-5,7)	4,0 (2,5-6,6)	3,1 (1,8-5,3)	5,8 (3,8-8,7)	7,0 (4,8-10,2)
1.000	2,2 (1,2-4,0)	4,1 (2,5-6,7)	5,0 (3,2-7,7)	3,8 (2,3-6,3)	7,1 (4,9-10,3)	8,6 (6,0-12,2)
1.500	2,5 (1,4-4,4)	4,6 (2,9-7,3)	5,6 (3,7-8,5)	4,3 (2,7-6,9)	8,0 (5,6-11,5)	9,7 (6,7-13,7)
2.000	2,7 (1,5-4,8)	5,1 (3,3-7,8)	6,1 (4,1-9,1)	4,7 (3,0-7,3)	8,7 (6,1-12,4)	10,5 (7,3-15,0)

DVT = diepe veneuze trombose, PE = 'pulmonary embolism'

Tabel 1. De tabel geeft de jaarlijkse kans (%) op een recidief veneuze trombo-embolie, gebaseerd op het Vienna predictie-model.³ (uit: Hendriksen JMT, Schutgens REG, Geersing GJ, et al. VISTA-onderzoek: effectiviteit en veiligheid van het gebruik van een predictie- model voor het bepalen van de optimale duur van antistolling na een spontane veneuze trombose *Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:150-5)

Literatuur / referenties:

1. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Eng J Med* 2006;355:1780-9.
2. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic Review: D-Dimer to Predict Recurrent Disease after Stopping Anticoagulant Therapy for Unprovoked Venous Thromboembolism *Ann Intern Med.* 2008;149:481-490.
3. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630-6.

Vitamine K in een drank of tabletten: Een crossover trial en twee gerandomiseerde trials om effecten te vergelijken

Nienke van Rein^{1,2}, Willem Lijfering¹⁻³, Felix van der Meer¹

1 Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum

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

3 Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Samenvatting

Vitamine K gaat de effecten van vitamine K-antagonisten tegen en is in de vorm van een drank en tabletten op de markt. Literatuur suggereert dat vitamine K in de vorm van een drank beter kan worden opgenomen in het lichaam, dan in de vorm van tabletten. Dit kan leiden tot verschillende effecten op de INR na inname van de drank of tabletten. Deze driedelige studie is uitgevoerd om te onderzoeken of vitamine K in de vorm van een drank of tabletten beter wordt opgenomen in het lichaam en wat de effecten van beide vormen op de INR zijn.

In het eerste deel van de studie namen 25 gezonde

vrijwilligers 5 mg van de drank of tabletten in op verschillende dagen. Om te bepalen hoeveel vitamine K van de tabletten en drank in het bloed terecht kwam, werden vitamine K concentraties vlak voor, 2, 4, 5, 6, 8, 10 en 24 uur na vitamine K inname bepaald. Resultaten lieten zien dat meer vitamine K van de drank in het bloed terecht kwam dan van de tabletten. Of dit 'opnameverschil' tot verschillende INR dalingen leidde is in twee andere deelstudies onderzocht. De eerste studie werd uitgevoerd bij 72 patiënten die fenprocoumon gebruikten en 5 mg vitamine K moesten innemen om de INR te verlagen voor een ingreep. In deze studie was de INR daling

van de drank en tabletten vergelijkbaar. Hieruit kunnen we concluderen dat 5 mg drank en tabletten even goed werken bij mensen die een ingreep moeten ondergaan. De tweede studie was bij 72 patiënten die fenprocoumon gebruikten en 5 mg vitamine K moesten innemen vanwege een INR tussen de 7,0 en 11,0. In deze studie was zichtbaar dat de INR sneller daalde na inname van de drank, maar ook dat meer patiënten na inname van de drank een ‘te lage INR’ (onder de 2,0) hadden. Uit de studie in patiënten met een hoge INR concluderen we dat 5 mg vitamine K tabletten minstens zo goed werken als 5 mg vitamine K drank.

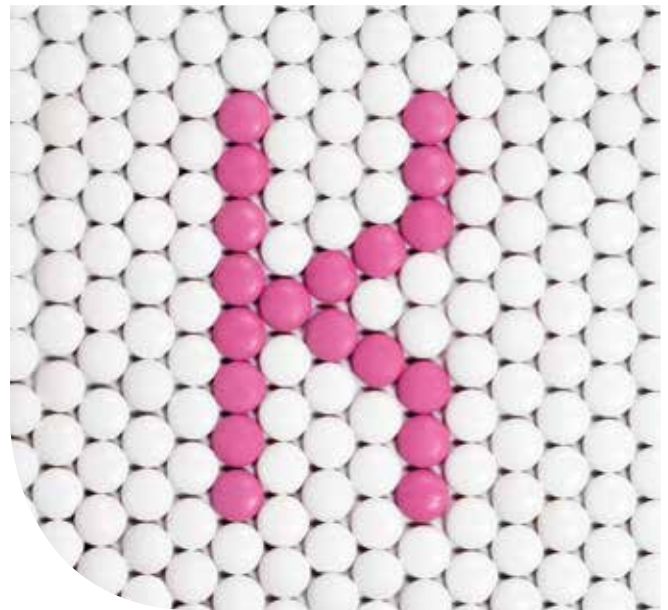
Introductie

Patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten (zoals fenprocoumon of acenocoumarol) worden op reguliere basis bij de trombosedienst gemonitord op hun internationale normalized ratio (INR).¹ Als een INR te hoog is wordt in sommige gevallen, naast een dosisaanpassing ook vitamine K gegeven om het effect van de vitamine K-antagonisten tegen te gaan. Vitamine K wordt ook gegeven indien patiënten fenprocoumon gebruiken en een ingreep moeten ondergaan.²

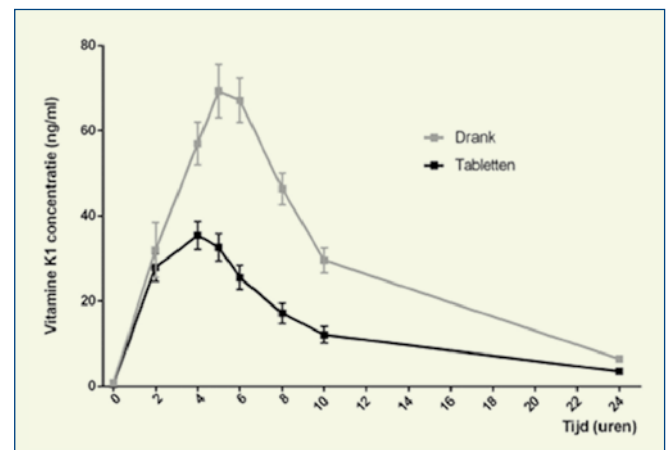
Vitamine K is lange tijd alleen in drankvorm op de markt geweest, maar recent zijn ook tabletten op de markt gekomen.³ De tabletten hebben een dosering van 1 mg vitamine K, waardoor ze goed kunnen worden getitreerd. Daarnaast hebben ze als voordeel dat ze makkelijker in te nemen zijn en mogelijk voor minder verwarring zorgen bij patiënten. Het is alleen niet bekend of de drank en tabletten even goed werken. Vitamine K opname vanuit het maag-darmkanaal naar de bloedbaan wordt gestimuleerd door vet,⁴ waardoor de vette drank mogelijk voor betere opname zorgt dan de tabletten en daardoor wellicht voor een snellere INR afname zorgt. Om te onderzoeken of de tabletten even goed werken als de drank is de volgende driedelige studie uitgevoerd die recentelijk gepubliceerd is in the Journal of Thrombosis and Haemostasis.⁵

Studie één: biologische beschikbaarheid

De biologische beschikbaarheid van een geneesmiddel is de hoeveelheid werkzame stof van het ingenomen medicijn die uiteindelijk in het bloed terecht komt. Om dit te vergelijken van de drank en tabletten kregen 25 gezonde vrijwilligers 5 mg vitamine K in drank en tabletten op verschillende dagen. Gedurende deze dagen moesten zij het ontbijt uitstellen tot na de inname van de vitamine K, waarna ze een vitamine K arm dieet voor de rest van de dag moesten volgen. Vlak voor de inname van de vitamine K werd bloed afgenomen en dit werd herhaald 2, 4, 5, 6, 8, 10 en 24 uur na inname. In het bloed werd de vitamine K spiegel bepaald en aan de hand hiervan kon worden bepaald hoeveel vitamine K in het bloed terecht was gekomen. De resultaten zijn te zien in figuur 1. De resultaten laten zien dat er meer vitamine K in het bloed terecht komt na inname van de drank dan via de tabletten. Een maat voor de hoeveelheid vitamine K die in het bloed terecht is gekomen is de *area under the curve*. Deze was 584 µg/L (interkwartielafstand 491-771 µg/L) voor de drank en 251 µg/L (interkwartielafstand 180-390 µg/L) voor de tabletten. Een grotere hoeveelheid vitamine K in het bloed



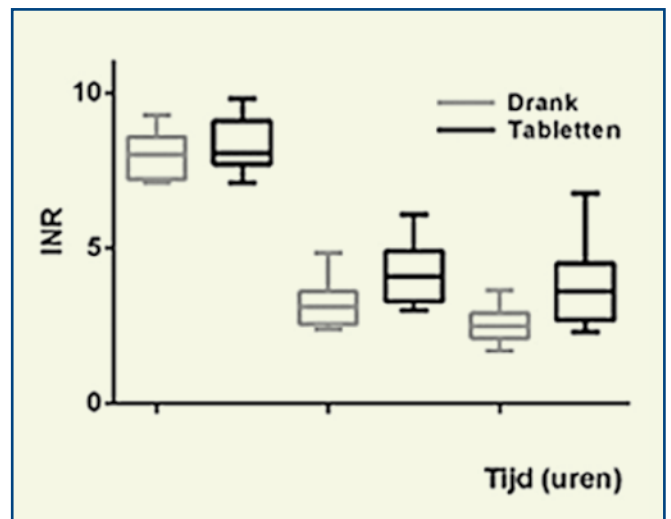
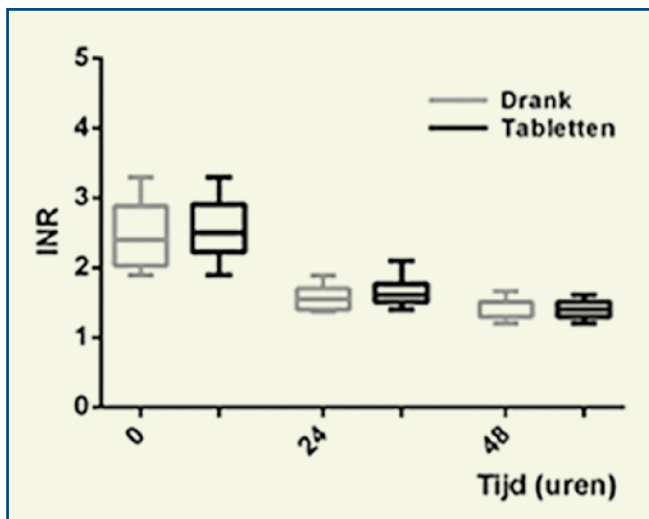
hoeft niet noodzakelijk te betekenen dat de effecten op de INR bij patiënten ook anders zijn. Of deze grotere hoeveelheid vitamine K ook zorgt voor andere effecten op de INR is in de volgende twee studies onderzocht.



Figuur 1. Gemiddelden en 95% betrouwbaarheidsintervallen van de concentraties vitamine K na inname van de tabletten en drank.

Studie twee: patiënten die een ingreep ondergaan

Patiënten die fenprocoumon gebruikten en een ingreep ondergingen waarvoor 5 mg vitamine K werd voorgeschreven werden benaderd om mee te doen aan de studie. 72 Patiënten zijn geïncludeerd, waarvan de helft de tabletten en de andere helft de drank ontving. Bij deze patiënten is op drie dagen een vingerprik met de Coagucheck XS (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) uitgevoerd om de INR te bepalen: voor de inname van vitamine K (twee dagen voor de ingreep), één dag na- en twee dagen na inname van vitamine K. Het verloop van de INR-waarden is zichtbaar in figuur 2a. De donkere blokken zijn de INR-waarden van de tabletten en de lichtere blokken de INR-waarden van de drank. In de figuur is zichtbaar dat de INR even veel afneemt bij inname van de tabletten als de drank, waaruit we kunnen concluderen dat dezelfde effecten worden behaald met de drank als met de tabletten.



Figuur 2a en 2b. Mediaan van INRen met het 25ste en 75ste percentiel (box) en 10de en 90e percentiel ('whiskers') vlak voor, 24 en 48 uur na inname van de tabletten en drank tijdens de studie van patiënten met een ingreep (A) en een hoge INR (B).

Studie drie: patiënten met een te hoge INR

Patiënten die fenprocoumon gebruikten en een INR tussen de 7,0 en 11,0 hadden en daarvoor twee dagen moesten stoppen met de fenprocoumon behandeling, waarnaast ze 5 mg vitamine K voorgeschreven kregen, werden benaderd om mee te doen aan de studie. De deelnemende patiënten werden gerandomiseerd naar de drank of tabletten. 72 patiënten, die op de dag van het meten van de hoge INR de tabletten of de drank ontvingen, deden mee. De INR op de dag van de inname van de vitamine K was al bepaald (deze was tussen de 7,0 en 11,0) en de twee dagen daarna werd bloed afgenomen om de INR opnieuw te bepalen. Het verloop van de INR-waarden is zichtbaar in figuur 2b. De resultaten laten zien dat de INR-waarden sneller afnemen na inname van de drank dan na inname van de tabletten. Ook wilden wij weten hoeveel patiënten een INR kleiner dan 2,0 hadden op één en twee dagen na de inname van vitamine K. Dit was om een indruk te krijgen hoeveel patiënten een INR hadden die te ver naar beneden doorschoot na inname van de drank, dan wel tabletten. Eén dag na vitamine K inname had één patiënt (3%) in de tablet groep een INR onder 2,0. Binnen de drank-groep was dat bij geen enkele patiënt het geval. Op dag twee van de studie waren dit twee patiënten (6%) in de tablet groep en zes patiënten (19%) in de drank-groep. Vanwege het hogere percentage patiënten met een te lage INR in de drank-groep zou een lagere dosis vitamine K drank mogelijk minder vaak tot een 'te lage INR' kunnen leiden. Uit de resultaten van de derde studie concludeerden wij dat de drank de INR sneller verlaagt, maar dat ook meer mensen doorschieten naar een te lage INR.⁵

Samenvatting en conclusie

Samengevat kunnen we zeggen dat meer vitamine K in het bloed terecht komt na inname van de drank dan na inname van de tabletten. Ondanks de grotere hoeveelheid vitamine K in het bloed neemt de INR op eenzelfde manier af na inname van de drank en tabletten bij mensen met een ingreep. Bij mensen met een hoge INR werd de INR sneller verlaagd na inname van de drank. Wel schoten minder mensen door naar een te lage INR (dat is INR kleiner dan 2)

bij de tablet-groep. Uit deze studie concludeerden wij dat 5 mg vitamine K tabletten minstens zo goed werken als 5 mg vitamine K drank.

Dankwoord

Graag willen we Marijke C.A. Kremer Hovinga bedanken voor haar inzet, enthousiasme en hulp bij het bezoeken van alle patiënten. Daarnaast bedanken we alle collega's en patiënten die deel hebben genomen aan de studie.

Literatuurlijst:

1. Meer FJ van der, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;12: 1557-62.
2. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e44S-88S.
3. Fytomenadiondrank 10 mg/ml. Formulierium Nederlandse Apothekers. 2013.
4. Gijsbers BL, Jie KS, Vermeer C. Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br J Nutr* 1996;76: 223-9
5. Rein N van, Gebuis EP, Lijfering WM et al. Vitamin K1 in oral solution or tablets: a crossover trial and two randomized controlled trials to compare effects. *J Thromb Haemost* 2014;12:2017-23.

Vasculaire complicaties bij patiënten met een nierziekte

G. Ocak, afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden



Samenvatting

Op 14 januari 2015 is Gürbey Ocak gepromoveerd op zijn proefschrift 'Vascular complications in kidney disease'. Eén van de doelen van dit proefschrift was om de associatie tussen nierziekte en veneuze trombose te bestuderen. De voornaamste conclusie is dat patiënten met een nierziekte een verhoogd risico hebben op veneuze trombose. Daarnaast spelen verhoogde factor VIII waarden en Von Willebrand factorwaarden een belangrijke rol in de relatie tussen nierziekten en veneuze trombosen.

Inleiding

Op 14 januari 2015 is Gürbey Ocak gepromoveerd op zijn proefschrift 'Vascular complications in kidney disease'. Eén van de doelen van dit proefschrift was om de associatie tussen nierziekte en veneuze trombose te bestuderen.

Het aantal volwassenen met een chronische nierinsufficiëntie in Nederland wordt geschat op 10%.¹ Chronische nierinsufficiëntie wordt in vijf stadia ingedeeld op basis van de nierfunctie (de glomerulaire filtratie snelheid (GFR)) en de aanwezigheid van nierschade (albuminurie) (Tabel 1).²

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

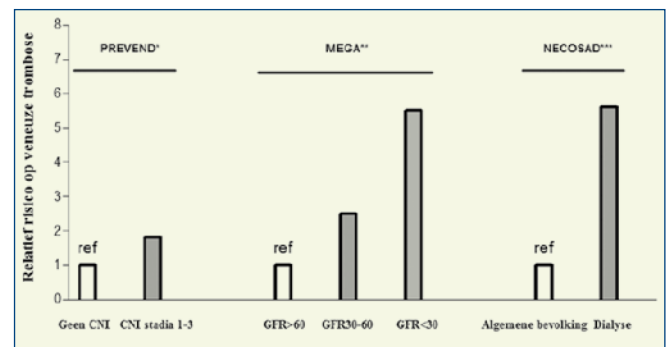
Tabel 1. Indeling van chronische nierinsufficiëntie². GFR=glomerular filtration rate. *nvt=niet van toepassing, stadia 3-5 worden alleen gedefinieerd op basis van de GFR.

Veneuze trombose treedt op bij ongeveer 1-2 per 1.000 individuen per jaar.³ Klassieke risicofactoren voor het ontwikkelen van veneuze trombose zijn onder andere maligniteiten, hospitalisatie, pilgebruik en zwangerschap/kraamperiode.⁴ Uit recent onderzoek blijkt dat ook nierziekte is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombose. In het LITE onderzoek (19.073 personen in de studie) 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 GFR >90 ml/min na correctie voor leeftijd, geslacht en ras.⁵

Een aantal belangrijke uitkomsten van het proefschrift wordt hieronder nader toegelicht.

Associatie tussen nierziekte en veneuze trombose

De associatie tussen nierziekte en veneuze trombose werd onderzocht in drie verschillende Nederlandse onderzoekscohorten (Figuur 1).



Figuur 1. Relatief risico op veneuze trombose in de verschillende Nederlandse onderzoekingen. CNI=Chronische nierinsufficiëntie, Ref=Referentie. Gegevens verkregen uit publicaties van het *Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) onderzoek⁶, **het Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis (MEGA) onderzoek⁷ en ***het Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) onderzoek⁸.

Vanuit het Nederlandse Prevention of Renal and Vascular Disease (PREVEND) onderzoek (8.495 personen in de studie) werd aangetoond dat individuen met chronische nierinsufficiëntie stadia 1 tot en met 3 een bijna tweemaal (1,8-voudig) verhoogd risico hadden op het ontwikkelen van veneuze trombose.⁶ De incidentie voor veneuze trombose was 3,7 per 1.000 persoonsjaren voor chronische nierinsufficiëntie stadia 1 tot en met 3 en 1,3 per 1.000 persoonsjaren voor individuen zonder chronische nierinsufficiëntie.

Daarnaast werd in een patiënt-controle onderzoek vanuit het Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis (MEGA) (2.473 patiënten met veneuze trombose en 2.936 controle individuen) onderzoek een 2,5-voudig verhoogd risico op veneuze trombose voor patiënten met een stadium 3 chronische nierinsufficiëntie en 5,5-voudig verhoogd risico op veneuze trombose voor patiënten met een stadium 4 of 5 chronische nierinsufficiëntie aangetoond ten opzichte van individuen met een GFR >60 ml/min.⁷

Verder werd vanuit het Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) aangetoond dat dialysepatiënten een bijna zesmaal (5,6-voudig) verhoogd risico hadden op veneuze trombose in vergelijking met de algemene bevolking na correctie voor leeftijd en geslacht.⁸ De incidentie van veneuze trombose was 12,3 per 1.000 individuen per jaar in dialysepatiënten.

Verklaring voor de relatie tussen nierziekte en veneuze trombose

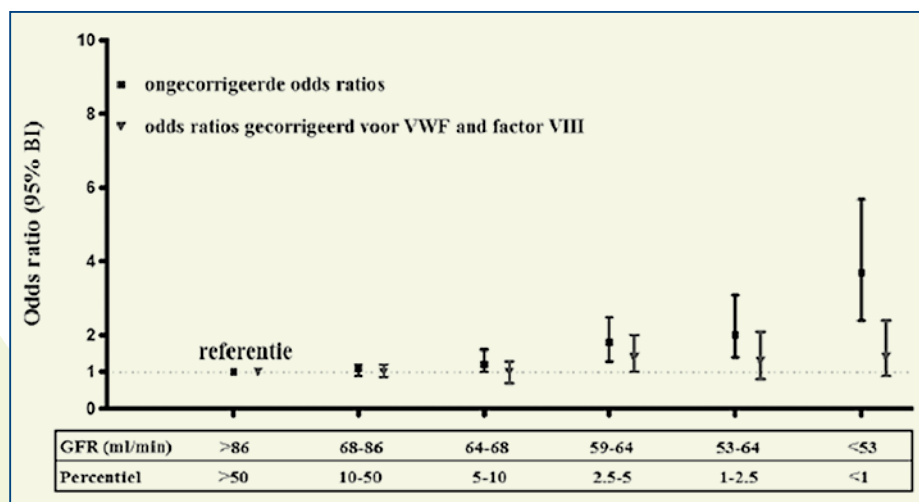
In de MEGA studie werd onderzocht of de relatie tussen nierziekte en veneuze trombose verklaard kon worden door stollingsfactoren, body mass index, factor V Leiden, prothrombin G20210A, diabetes mellitus, maligniteit, arteriële trombose, immobilisatie of corticosteroïdgebruik.⁹ De individuen in het onderzoek werden ingedeeld in verschillende percentielgroepen op basis van de nierfunctie (Figuur 2). Er werd aangetoond dat naarmate de nierfunctie minder werd, de factor VIII waarden en Von Willebrand factorwaarden toenamen en dat het risico op veneuze trombose toenam. Correctie voor factor VIII en Von Willebrand factor in de associatie tussen nierziekte en veneuze trombose leidde tot afzwakking van de odds ratios (Figuur 2). Dit betekent dat verhoogde factor VIII waarden en Von Willebrand factorwaarden de relatie tussen nierziekte en veneuze trombose verklaren. Verhoogde factor VIII waarden en Von Willebrand factorwaarden zijn geassocieerd met een verhoogde stollingsneiging en een verhoogd risico op veneuze trombose.¹⁰ Het is vooralsnog onduidelijk waarom patiënten met een chronische nierinsufficiëntie een verhoogde stollingsneiging hebben.

Conclusie

Nierziekte is een risicofactor voor veneuze trombose. Een belangrijke verklaring voor het verhoogde risico op veneuze trombose is een verhoogde stollingsneiging bij nierziekte patiënten. Verder onderzoek moet uitwijzen wat het exacte mechanisme is van de verhoogde stollingsneiging bij patiënten met een nierziekte.

Referenties:

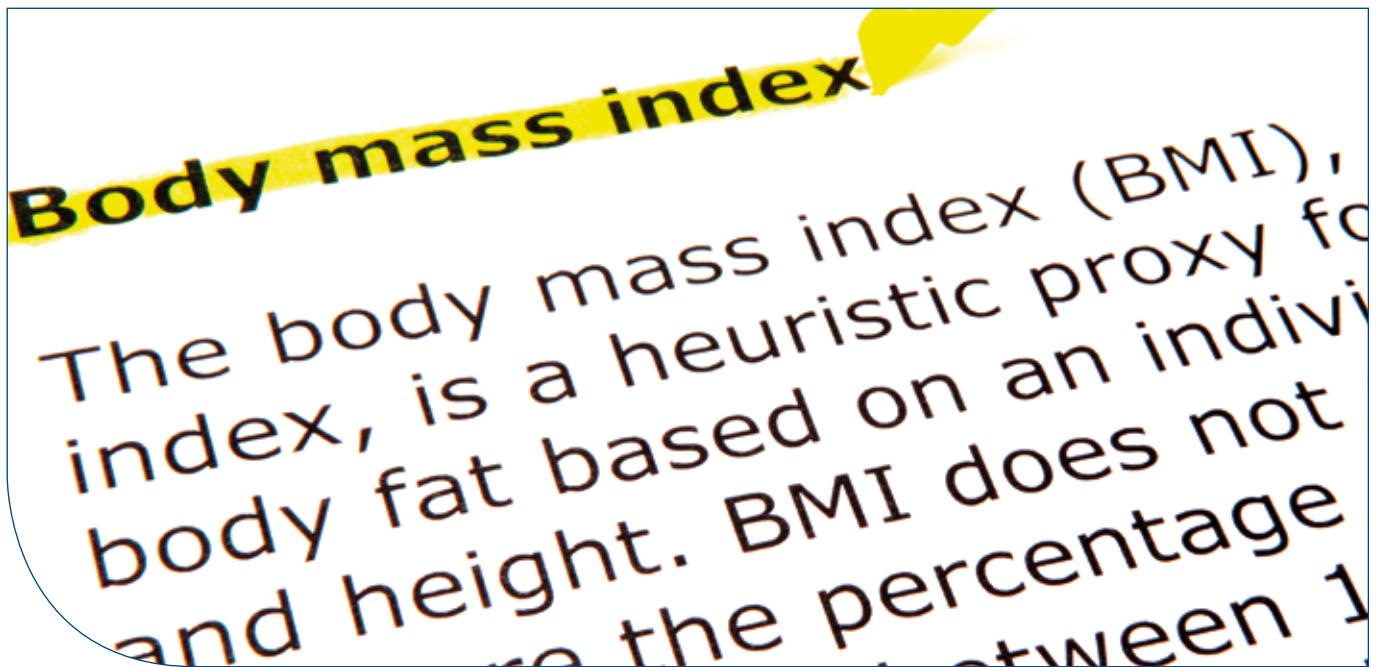
1. Zeeuw D de, Hillege HL, Jong PE de. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl.* 2005;S25-S29.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-266.
3. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5:692-99.
4. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;1-12.
5. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:135-40.
6. 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.
7. Ocak G, Lijfering WM, Verduijn M et al. Risk of venous thrombosis in patients with chronic kidney disease: identification of high-risk groups. *J Thromb Haemost.* 2013;11:627-33.
8. Ocak G, Vossen CY, Rotmans JI et al. Venous and arterial thrombosis in dialysis patients. *Thromb Haemost.* 2011;106:1046-52.
9. Ocak G, Vossen CY, Lijfering WM et al. Role of hemostatic factors on the risk of venous thrombosis in people with impaired kidney function. *Circulation.* 2014;129:683-91.
10. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:731-38.



Figuur 2. Nierfunctie percentielen en risico op veneuze trombose ongecorrigeerd en gecorrigeerd voor factor VIII waarden en von Willebrand factorwaarden. VWF=Von Willebrand factor, BI=betrouwbaarheidsinterval. Gegevens verkregen uit publicatie van het Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis (MEGA) onderzoek⁹.

Effect van afvallen na bariatrische chirurgie op behandeling met vitamine K-antagonisten

Funda Çelik, arts-onderzoeker Slotervaartziekenhuis, Amsterdam



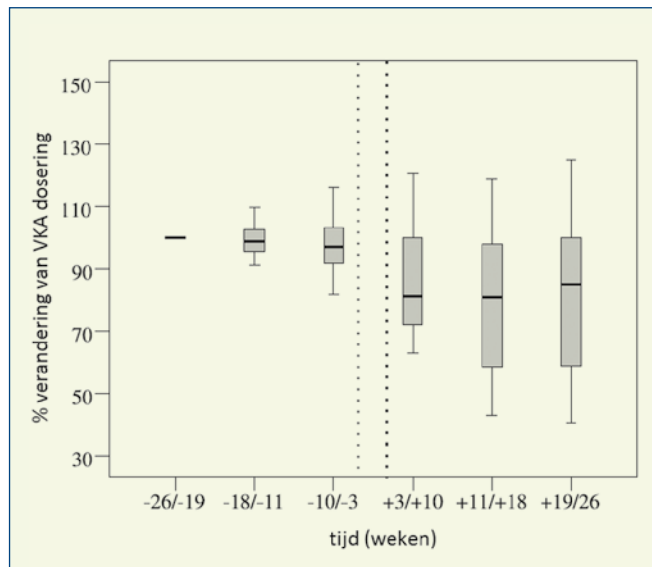
De werking van vitamine K-antagonisten (VKA) kan beïnvloed worden door verschillende factoren, waaronder leeftijd, dieet en medicatie. Mueller et al. heeft aangetoond dat er ook een associatie bestaat tussen body mass index (BMI) en de wekelijkse dosering van warfarine¹. Steeds meer mensen met ernstig overgewicht ondergaan tegenwoordig operaties om af te vallen. Dit wordt bariatrische chirurgie genoemd. Hierbij wordt vaak een omleiding van de maag aangelegd waardoor de opname van sommige voedingsstoffen minder goed is. De eerste maanden na bariatrische chirurgie is er sprake van fors gewichtsverlies en verandering van het eetpatroon. Er is nauwelijks of geen informatie over het effect van afvallen na bariatrische chirurgie op de dosering van VKA en stabiliteit van VKA-behandeling. Voor een optimale dosering is deze informatie relevant. Onze hypothese was dat de dosering van VKA en de kwaliteit van de behandeling, uitgedrukt in TTR (time in therapeutic range), zouden dalen na bariatrische chirurgie.

De TTR geeft de tijd in percentage aan dat de INR binnen het streefgebied is. Om deze hypothese te testen, hebben we een studie opgezet die bestond uit twee delen. In de eerste studie onderzochten wij het effect van afvallen na bariatrische chirurgie op VKA dosering en stabiliteit van VKA behandeling (studie 1). Om te evalueren of vitamine K deficiëntie vaak voorkomt na bariatrische chirurgie, hebben we ook de protrombinetijd (PT) voor en na bariatrische chirurgie gemeten bij patiënten die geen VKA gebruikten (studie 2). Voor de PT meting is zowel voor als na bariatrische chirurgie

hetzelfde meetsysteem gebruikt op het laboratorium in het Slotervaartziekenhuis. Alle patiënten die bariatrische chirurgie hadden ondergaan in het Slotervaartziekenhuis en chronisch VKA gebruikten, werden geïncludeerd in studie 1 (n=17). Om verandering van VKA dosering en stabiliteit weer te geven, werden tijdsvakken van acht weken gedefinieerd. In verband met de perioperatieve overbrugging van de antistolling, zijn de laatste twee weken voor en de eerste twee weken na de operatie buiten de analyse gelaten. In verband met de drastische verandering van de intake in de eerste maand na operatie, is deze periode van vier weken apart geanalyseerd (binnen de postoperatieve follow up van zes maanden). Voor de berekening van de TTR is de lineaire interpolatie methode van Rosendaal gebruikt².

De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie in studie 1 was 51 ± 7 jaar. Tien patiënten (59%) waren vrouw. Negen patiënten gebruikten acenocoumarol en acht patiënten fenprocoumon. De gemiddelde reductie van de VKA dosering, acenocoumarol en fenprocoumon samen, was 13,8% in de eerste maand na chirurgie ($p=0,001$) en 20,0% in de zes maanden na operatie ($p=0,004$) ten opzichte van de zes maanden voor bariatrische chirurgie. De gemiddelde TTR daalde van 58,1% in de zes maanden voor operatie tot 39,4% in de eerste maand na chirurgie ($p=0,04$) en steeg daarna weer tot 51,5% in de zes maanden na bariatrische chirurgie ($p=0,41$). De TTR daling in de eerste maand na bariatrische chirurgie werd veroorzaakt door INR waarden boven de therapeutische range.

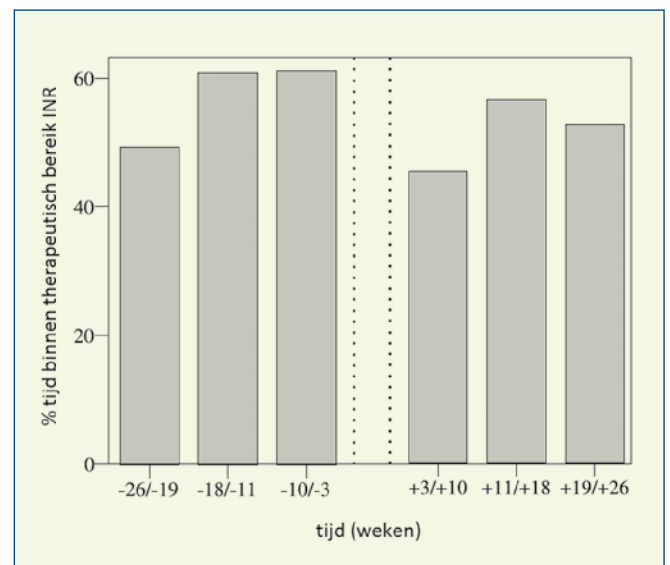
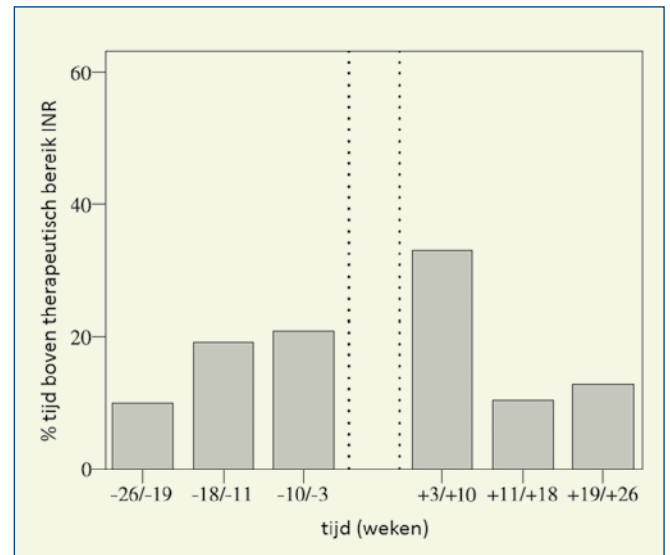
In studie 2 zijn 200 patiënten geïncludeerd. Voor deze studie waren drie PT bepalingen beschikbaar: PT voor operatie, PT zes en twaalf maanden na bariatrische chirurgie. De gemiddelde PT steeg van $10,64 \pm 0,45$ seconden voor chirurgie tot $10,85 \pm 0,52$ seconden zes maanden na chirurgie ($p < 0,001$). Twaalf maanden na chirurgie stabiliseerde de PT waarde rond $10,82 \pm 0,50$ seconden. Bij slechts één patiënt was de PT na de operatie verlengd (13,1 seconde).

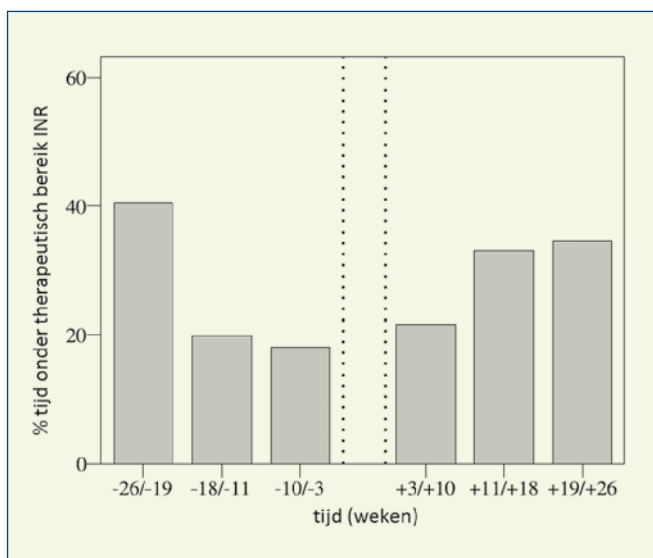


Figuur 1. Verandering van de dosering van vitamine K-antagonisten (in percentage) in verschillende tijdsvakken voor en na bariatrische chirurgie ten opzichte van de referentie (100% in de eerste tijdsvak, dwz week -26/-19). De laatste 2 weken voor en de eerste 2 weken na bariatrische chirurgie zijn geëxcludeerd (gestippelde lijnen). – betekent voor operatie, + betekent na operatie.

Er is dus sprake van een reductie van de VKA dosering, vooral in de eerste maand na de operatie, maar ook de maanden daarna. De TTR daalde vooral in de eerste maand na operatie, maar keerde later terug naar het preoperatieve niveau. De daling van de dosering in de eerste maand ging gepaard met een daling van de TTR. Informatie over het effect van bariatrische chirurgie op VKA ontbreekt. Irwin et al. hebben aangetoond dat de VKA dosering was afgenomen na bariatrische chirurgie, in het bijzonder in week acht³. Echter op langere termijn nam de gemiddelde dosering weer toe en was vergelijkbaar met de preoperatieve waarden. Studies hebben aangetoond dat er zowel een verhoogde sensitiviteit als een toegenomen resistentie voor warfarine kan ontstaan na een cardiochirurgische ingreep^{4,5}. Hierover zijn verschillende hypothesen gevormd. Wij denken dat de afname van de VKA dosering in de eerste maand na bariatrische chirurgie kan samenhangen met een lagere intake van vitamine K als gevolg van een drastische verandering van het eetpatroon. In de eerste twee weken na operatie hebben de patiënten een helder of dik vloeibaar dieet en eten zeer weinig. Ook in de weken daarna worden nog maar heel kleine porties genomen en hebben patiënten vaak buikklachten. Geleidelijk wordt vervolgens hun dieet uitgebreid. Tevens worden patiënten geïnstrueerd post-

operatief multivitamine supplementen in te nemen. Het feit dat PT slechts 0,2 sec was verlengd na de operatie, maakt een vitamine K deficiëntie als oorzaak voor de daling van de VKA dosering op langere termijn onwaarschijnlijk. De afname van de VKA dosering op langere termijn zou verklaard kunnen worden door afname van lichaamsvolume als gevolg van excessief gewichtsverlies. Ondanks dat de acenocoumarol en de fenprocoumon groepen klein waren, lieten de resultaten dezelfde trend zien op kortere en langere termijn na de operatie. Het feit dat de gemiddelde INR in de eerste maand te hoog was, zou kunnen betekenen dat het verlagen van de VKA dosering niet direct voldoende was. In verband met het retrospectieve karakter van de studie was het niet mogelijk om alle factoren in kaart te brengen die de VKA dosering mogelijk hebben beïnvloed. Hierbij valt te denken aan de therapietrouw van patiënten, interactie met medicatie, gastro-intestinale symptomen en braken, en de dagelijkse vitamine K inname.





Figuur 2. Verandering van % tijd in therapeutisch bereik INR in elk tijdsvak voor en na bariatrische chirurgie. De laatste 2 weken voor en de eerste 2 weken na bariatrische chirurgie zijn geëxcludeerd (gestippelde lijnen). – betekent voor operatie, + betekent na operatie.

Kortom, deze studie laat zien dat bariatrische chirurgie middels fors gewichtsverlies zorgt voor reductie van de VKA dosering op kortere en langere termijn. Het afwegen van trombose- versus bloedingrisico is erg belangrijk. Het antistollingsbeleid kan daarom lastig zijn. Met de enorme veranderingen in gewicht en afname van de intake, is er een verhoogde kans op INR waarden buiten de range op korte termijn na de operatie. Vanwege deze schommelende INR waarden postoperatief is het een optie om bij patiënten met een hoog risico op bloeden of trombose na de operatie heparines langer te continueren en de VKA later te hervatten. Er is behoefte aan meer onderzoek om te beoordelen of we de TTR postoperatief kunnen stabiliseren en wat het effect hiervan is op trombose en bloedingrisico's.

Referenties

1. Mueller JA, Patel T, Halawa A et al. Warfarin dosing and body mass index. *Ann Pharmacother* 2014;48:584-8.
2. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
3. Irwin AN, McCool KH, Delate T et al. Assessment of warfarin dosing requirements after bariatric surgery in patients requiring long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2013;33:1175-83.
4. Rahman M, BinEsmail TM, Payne N et al. Increased sensitivity to warfarin after heart valve replacement. *Ann Pharmacother* 2006;40:397-401.
5. Meijer K, Kim YK, Schulman S. Decreasing warfarin sensitivity during the first three months after heart valve surgery: implications for dosing. *Thromb Res* 2010;125:224-9.





Evaluatie kennistoets doseerartsen Nederlandse trombosediensten

Felix van der Meer, internist, vasculair geneeskundige. Stichting Trombosedienst Leiden en afdeling Trombose en Hemostase van het Leids Universitair Medisch Centrum

Inleiding

Het systeem van de Nederlandse trombosediensten wordt nationaal en internationaal gewaardeerd voor de goede kwaliteit van de geleverde zorg. Hierbij wordt met name het hoge percentage van de tijd die patiënten binnen de zogenoemde therapeutische range geantistold zijn genoemd. Er is ook steeds meer aandacht voor patiëntveiligheid, medicatieveiligheid en ketenzorg. De laatste jaren heeft de overbruggingsbehandeling met laag moleculairgewicht heparines bij patiënten die vitamine K-antagonisten (VKA) gebruiken en een operatie moeten ondergaan een vaste plaats gekregen. Met de komst van nieuwe antistollingsmiddelen (NOACs), de directe trombine- en factor Xa remmers en de uitbreiding van de beschikbare trombo-cytenaggregatieremmers met bijvoorbeeld prasugrel en ticagrelor is de antistollingszorg in brede zin ingewikkelder geworden. Het ligt in de verwachting dat de organisatie van de antistollingszorg in de komende jaren gaat veranderen en dat daarmee ook de rol van de trombosediensten verandert. Er wordt gedacht over het opzetten van regionale antistollingscentra en de ontwikkeling van trombose-expertisecentra. Het is hierbij van belang dat de artsen van de trombosediensten over voldoende kennis en expertise beschikken om hun nieuwe rol in het antistollingsveld te kunnen vervullen en de partners in de zorg, zoals bijvoorbeeld huisartsen, specialisten, apothekers en tandartsen goed te woord te kunnen staan en te kunnen adviseren over het te voeren beleid. Er is op dit moment geen goed inzicht in de kennis en de expertise van de artsen die werken bij de Nederlandse trombosediensten. De Federatie van Nederlandse Trombosediensten organiseert jaarlijks een na- en bijscholingscursus voor de bij de trombosediensten werkzame doseerartsen. Bij deze zogenoemde applicatie-

cursus in het najaar van 2014 is een oriënterende kennis-toets gehouden om als een soort nulmeting enig inzicht te krijgen in het kennisniveau van de doseerartsen. In dit artikel wordt de opzet en uitvoering van de kennistoets uiteen gezet en worden de resultaten gepresenteerd en bediscussieerd.

Methode

De applicatiecursus wordt ieder jaar tweemaal georganiseerd en beslaat twee dagen. Deze kennistoets is op de tweede van beide cursusdagen in 2014 gehouden. De resultaten zijn beperkt apart geanalyseerd en verder zijn die van de twee cursusdagen samengevoegd. De toets bestond uit een serie vragen, zie de bijlage, die via een PowerPoint presentatie werden gesteld. De vragen zijn gemaakt door ondergetekende. De vragen hadden betrekking op de theorie van stolling en antistolling en richtlijnen op het gebied van antistollingsbehandeling. Het doseren van de VKA zelf werd niet getoetst. De aanwezige artsen kregen een antwoordformulier uitgereikt waarop zij, anoniem, de antwoorden konden aangeven. De vragen waren zogenaamde multiple choice vragen waarbij er steeds 4 mogelijke antwoorden werden gepresenteerd waaruit een keuze moest worden gemaakt. De bedoeling was dat het enige juiste of anders het beste antwoord werd aangegeven.

Er werden in totaal 25 vragen voorgelegd. Drie vragen waren als ludiek bedoeld om de spanning wat te laten vieren, deze zijn niet in de analyse meegenomen. Twee vragen hadden betrekking op de tijd die men reeds bij een trombosedienst als doseerarts werkzaam was en op het opleidingsniveau. Er bleven daarmee 20 inhoudelijke vragen over. Bij de analyse werd ook onderzocht in hoeverre een bepaalde

vraag door veel mensen fout werd beantwoord om een oordeel te kunnen vormen of deze vraag onjuist werd gesteld of te moeilijke materie betrof. Er is geen statistische methode gebruikt om de diverse resultaten te toetsen.

Resultaten

De deelnemers

In Tabel 1 staat informatie over de deelnemers en het percentage goede antwoorden.

Er waren enige verschillen in de samenstelling van de groepen op de beide dagen. De tweede dag waren de mensen gemiddeld langer bij de trombosedienst werkzaam. De eerste dag waren er relatief meer huisartsen en de tweede dag relatief meer basisartsen en specialisten.

	Aantal deelnemers	% goede antwoorden
1e cursus	49	61%
2e cursus	63	62%
Totaal:	112	61,5%
Buiten beschouwing:	1	
Totaal aanwezig:	113	

Tabel 1. Aantal deelnemers en percentage goede antwoorden

De antwoorden

Geen enkele vraag werd door alle artsen goed beantwoord en er was ook geen enkele vraag die door iedereen fout werd beantwoord. Het maximum aantal goed beantwoorde vragen was 19, het minimum was 5. Zesennegentig mensen hebben 10 of meer van de 20 vragen goed beantwoord, dat is 86%.

Met een arbitrale beoordeling waren er zes vragen relatief goed beantwoord (de vragen 17, 3, 11, 22, 5 en 6). Bij de beantwoording hiervan waren er oplopend 10 tot 23 maal foute antwoorden gegeven, of anders gezegd 102 tot 98 maal een goed antwoord. Deze vragen hadden betrekking op de omzetting van een VKA naar een NOAC, op de behandelduur van een uitgelokt en spontaan trombosebeen, op de behandelduur met LMWH, de vervolgdosering van acenocoumarol en het antistollingsbeleid bij zwangerschap.

Met een vergelijkbare arbitrale beoordeling waren er zes vragen die relatief slecht beantwoord werden (de vragen 18, 10, 15, 12, 25 en 16). Hierbij was er aflopend van 91 tot 59 maal een fout antwoord gegeven, of omgekeerd slechts in 11 tot 53 keer een goed antwoord. Deze vragen betroffen het meten van de dabigatranspiegel, de vitamine K afhankelijke factoren, het beleid met betrekking tot gebruik van de anticonceptiepil na een doorgemaakte trombose, het antistollingsbeleid bij cardioversie, factoren die de onderhoudsdosering VKA bepalen en de werking van tranexaminezuur.

Bij de vraag over de anticonceptiepil (vraag 12) was het beste antwoord dat de pil tijdens de antistollingsbehande-

ling door gebruikt kan worden (de VKA bieden voldoende bescherming tegen een recidief trombose en door pil-gebruik wordt ongewenste zwangerschap voorkomen) en na afloop van de antistollingsbehandeling gestopt dient te worden. Dit werd 72 maal fout en dus slechts 40 maal goed beantwoord. Er werd echter 58 keer het antwoord gekozen dat de anticonceptiepil direct en voor altijd gestopt zou moeten worden. Er zijn argumenten dat dit ook als een goed antwoord gerekend kan worden.

Vraag 25 over de factoren die de onderhoudsdosering van VKA beïnvloeden was kennelijk verwarrend. Deze werd 70 maal fout beantwoord, of 42 keer goed. De genoemde opties van ethniciteit en zowel CYP2C9 (de juiste!) als CYP2C19 gaven kennelijk veel misverstand. Bij een examen zou deze vraag redelijkerwijs uitvallen bij de beoordeling.

Er waren tien vragen die door mij arbitrair als essentieel werden aangemerkt (de vragen 3, 5, 6, 8, 11, 14, 17, 19, 20 en 21). Het aantal mensen die deze tien vragen fout hebben beantwoord varieerde van 10 tot 75. De slechtste scores betroffen een vraag over de werking van de VKA, de berekening van de CHADS2-VASc score en de halfwaardetijd van acenocoumarol.

De vraag over het werkingsmechanisme van de VKA (vraag 20) werd 59 maal goed (remming van vitamine K epoxide reductase, VKORC1) en 53 maal fout beantwoord. Twee alternatieven, namelijk remming van de carboxylering van glutaminezuur naar γ -carboxyglutaminezuur en remming van het niet bestaande (of nog niet ontdekte) enzym vitamine K hydroquinon oxygenase werden vaak gekozen (31, resp. 20 maal).

Vraag 19 over de halfwaardetijd van acenocoumarol werd 68 maal goed (11 uur) beantwoord. Er werd 34 maal gekozen voor een halfwaardetijd van 7 uur. Vraag 10 over welke (anti)stollingsfactoren vitamine K afhankelijk zijn werd 75 maal fout beantwoord, dus slechts 37 maal goed. De aanwezigheid van proteïne Z heeft misschien verwarring gebracht maar in de onjuiste alternatieven stonden antitrombine en factor V als niet vitamine K afhankelijke eiwitten genoemd.

De antwoorden in relatie tot ervaring als doseerarts en opleiding.

De vraag over ervaring als doseerarts betrof de periode dat men als doseerarts werkzaam was (minder dan 1 jaar, 1-2 jaar, 3-5 jaar, meer dan 5 jaar). Er leek wel enig verband te bestaan tussen de werkervaring en het aantal foute antwoorden. Het gemiddelde aantal foute antwoorden was 8,5, 8,9, 7,8 en 7,1 voor mensen die minder dan 1 jaar ervaring, 1-2 jaar ervaring, 3-5 jaar ervaring en meer dan 5 jaar ervaring hadden. In de categorie artsen die meer dan 5 jaar als doseerarts werkzaam waren varieerde het aantal foute antwoorden van 1 tot 15.

In vraag naar de opleiding werd onderscheid gemaakt in basisarts, huisarts, specialist of anders. Het gemiddelde aantal foute antwoorden was 8,7, 9,1, 7,4 en 9,3 voor deze categorieën.

Bespreking

Het is voor zover bekend de eerste keer dat een toets als deze bij doseerartsen werkzaam bij Nederlandse trombose-diensten werd uitgevoerd. Het is dus niet mogelijk de resultaten te vergelijken. Het resultaat kan gezien worden als een nulmeting en kan gebruikt worden voor toekomstig beleid op het gebied van bij- en nascholing van doseerartsen. Ook kunnen individuele artsen hun resultaten spiegelen aan die van hun collegae.

Er zijn geen eisen geformuleerd waar doseerartsen aan moeten voldoen. Bij het opstellen van de vragen is er voor gekozen min of meer algemene kennis op het gebied van stolling en antistolling te kiezen alsmede kennis van richtlijnen op het gebied van antistollingsbehandeling. Er is niet getoetst op doseervaardigheid, wat natuurlijk de voornaamste taak van een doseerarts is. Daar is niet voor gekozen omdat dit moeilijk toetsbaar is en omdat enkele jaren geleden bij een enquête op het gebied van doseren bleek dat de artsen het moeilijk vonden een doseeradvies te formuleren buiten het gebruik van het hun bekende computerprogramma dat de data op een bekende manier presenteert en vaak al een voorstel voor een dosering geeft.

De resultaten van de toets kunnen op verschillende manieren geïnterpreteerd worden. Zesentachtig procent van de artsen hebben meer dan 10 van de 20 vragen goed beantwoord. Dit kan als een goed gemiddeld resultaat worden gezien. Toch is er ook een kritisch oordeel mogelijk als men ziet dat er ook bij artsen die al jarenlang als doseerarts werken grote aantallen vragen fout worden beantwoord. Bij deze toets werd natuurlijk gekeken naar parate kennis terwijl in de dagelijkse praktijk veel dingen snel en eenvoudig opgezocht kunnen worden. Het ogenschijnlijk manco aan kennis kan in de praktijk dus veel minder relevant zijn.

Er zijn zeker enkele vragen geweest die niet scherp genoeg geformuleerd zijn geweest, die verwarring hebben gezaaid of waarbij meerdere antwoorden goed waren (maar niet het beste). Het lijkt zo te zijn dat vragen die dichter bij de dagelijkse praktijk staan zoals de behandelduur, de vervolgdosering van acenocoumarol en het beleid bij zwangerschap beter beantwoord zijn dan vragen die minder binding met de dagelijkse praktijk hebben. De meningen zullen verschillen over de noodzaak te weten hoe de dabigatranspiegel gemeten kan worden, welke factoren vitamine K afhankelijk zijn en hoe de VKA precies werken. De artsen van de trombosediensten hebben op zich een heel klein gebied waarop zij werkzaam zijn en waarin zij expert zijn. Het mag dan naar mijn idee ook van hen verwacht worden dat ze van dit kleine gebied veel kennis hebben, ook van de theoretische en biochemische achtergronden. Dat komt de kwaliteit van de behandeling ten goede en is nuttig bij overleg met collegae en met patiënten en komt ook van pas bij onderwijs aan trombosedienstmedewerkers en in de ketenzorg. Gezien de te verwachten verandering in de organisatie van de antistollingsbehandeling met het ontstaan van regionale antistollingscentra en trombose-expertisecentra is het naar mijn idee gewenst dat er voldoende kennis bij alle doseerartsen aanwezig is om de uitdagingen van de toekomst met vertrouwen tegemoet te kunnen treden.

Conclusie: deze eerste kennistoets onder doseerartsen van de Nederlandse trombosediensten geeft aan dat de gemiddelde kennis voldoende tot goed is. De spreiding in de resultaten is echter groot met een aantal negatieve uitschieters die aandacht behoeven.

De resultaten van deze toets kunnen gezien worden als een nulmeting en zij kunnen gebruikt worden bij de ontwikkeling van nieuwe vormen van onderwijs aan doseerartsen, voor bij- en nascholing en door individuele artsen om zich zelf te toetsen aan hun collegae.



Vraag 1

Hoe lang bent u als doseerarts werkzaam bij een trombosedienst

- a. Minder dan 1 jaar
- b. 1-2 jaar
- c. 3-5 jaar
- d. Meer dan 5 jaar

Vraag 2

Wat is uw hoogste opleiding?

- a. basisarts
- b. huisarts
- c. specialist
- d. anders

Vraag 3

Er is sprake van een nieuw ontstaan acuut trombosebeen. Hoe lang dient de behandeling met LMWH (laag molecuulair gewicht heparine) ten minste te worden voortgezet?

- a. 3 dagen als dan de INR binnen de therapeutische range ligt
- b. 5 dagen onafhankelijk van de bereikte INR
- c. 5 dagen op voorwaarde dat de INR 2 dagen binnen de therapeutische range ligt en stabiel is
- d. Antwoord c, maar bij 2x een INR > 3.5 mag ook na 3 dagen worden gestopt

Vraag 5

De halfwaardetijd van fenprocoumon is ongeveer:

- a. 7 dagen
- b. 14 dagen
- c. 14 uur
- d. 40 uur

Vraag 6

Er is sprake van een acuut trombosebeen, zonder uitlokkende risicofactor. Volgens de thans geldende Nederlandse CBO consensus is de behandelduur:

- 3 maanden
- 3 jaar
- 6 maanden
- levenslang

Vraag 8

Een 80 jarige vrouw met hypertensie en diabetes krijgt atriumfibrilleren. Haar CHA2DS2-VASc score is:

- 2
- 7
- 4
- 5

Vraag 9

De meest gangbare manier om een LMWH spiegel te meten is:

- Een anti-IIa bepaling
- Een APTT
- Een verdunde trombinetijd
- Een anti-Xa bepaling

Vraag 10

Welke (anti)stollingsfactoren zijn alle vitamine K- afhankelijk:

- Proteïne C, antitrombine, factor II, factor VII
- Proteïne C, proteïne Z, factor II, factor VII, factor V
- Proteïne C, proteïne S, factor VII, factor X, factor V
- Proteïne C, proteïne Z, factor II, factor VII, factor X

Vraag 11

Er is sprake van een acuut trombosebeen, met uitlokkende tijdelijke risicofactor (operatie, trauma, immobiliteit)

Volgens de thans geldende Nederlandse CBO consensus is de behandelduur:

- 3 maanden
- 3 jaar
- 6 maanden
- levenslang

Vraag 12

Een 25 jarige vrouw ontwikkelt een longembolie terwijl zij de anticonceptiepil gebruikt. U adviseert haar:

- De anticonceptiepil per direct en voor altijd te stoppen
- De anticonceptiepil tijdens de antistollingsbehandeling te stoppen en daarna weer te hervatten
- De anticonceptiepil door te blijven gebruiken
- De anticonceptiepil tijdens de antistollingsbehandeling door te gebruiken en daarna te stoppen

Vraag 14

Antistollingsbehandeling met VKA tijdens de zwangerschap bij een vrouw met een mechanische hartklepprothese is:

- Ten alle tijden gecontra-indiceerd gedurende de gehele zwangerschap vanwege het risico van aangeboren afwijkingen bij het kind
- Zonder meer toegestaan vanwege het zeer hoge risico van kleptrombose en de hoge mortaliteit die daarmee samenhangt
- Te overwegen tussen de 12e -16e week en de 36e week vanwege het risico op kleptrombose en de mogelijk mindere effectiviteit van LMWH
- Te overwegen tussen de 4e en 12e week en daarna weer na de 36e week

Vraag 15

Een 68 jarige vrouw heeft al meerdere weken atriumfibrilleren. Een conventionele cardioversie (zonder trans-oesophageale echografie) wordt overwogen. Wat is het minimum antistollingsbeleid (OAC) in de situatie dat de cardioversie succesvol is (een sinusritme ontstaat):

- Vooraf 3 weken OAC, er na 4 weken OAC
- Vooraf 3 weken OAC, er na 4 weken OAC maar overweeg levenslang OAC
- Vooraf 6 weken OAC, er na 6 weken OAC
- Vooraf 3 weken OAC, er na levenslang OAC

Vraag 16

Tranexaminezuur mondspoeiing wordt voorgeschreven bij o.a. kiesextracties. Tranexaminezuur:

- Remt de fibrinolyse door bezetting van de lysinebindingsplaatsen op plasminogeen
- Verhoogt de concentratie vitamine K afhankelijke stollingsfactoren in de mondholte
- Stimuleert de locale trombine- en vervolgens de fibrinevorming
- Leidt tot een lokaal beschermende gel over het wondoppervlak

Vraag 17

Een patiënt wordt van VKA naar een NOAC overgezet

- Bij dabigatran moet rekening met de INR worden gehouden, bij rivaroxaban en apixaban niet
- Bij rivaroxaban moet op dag 2 na start 3 mg vitamine K worden gegeven bij gebruik van fenprocoumon
- De VKA wordt gestopt en de dabigatran, rivaroxaban of apixaban mag starten als de INR < 2.0 is
- Dabigatran, rivaroxaban en apixaban worden samen met de VKA gegeven; na 3 dagen mag de VKA stoppen

Vraag 18

De meest gangbare manier om een dabigatran spiegel te meten is:

- Een anti-IIa bepaling
- Een APTT
- Een verdunde trombinetijd
- Een anti-Xa bepaling

Vraag 19

De halfwaardetijd van acenocoumarol is ongeveer:

- a. 7 uur
- b. 24 uur
- c. 11 uur
- d. 40 uur

Vraag 20

Het werkingsmechanisme van vitamine K antagonisten (coumarines) berust op remming van:

- a. Vitamine K epoxide reductase (VKORC1)
- b. Cytochroom P 450 2C9
- c. Carboxylering van glutaminezuur naar γ -carboxyglutaminezuur
- d. Vitamine K hydroquinon oxygenase

Vraag 21

Bridging (het overbruggen van een periode van stoppen van VKA behandeling met (LMW) heparine is:

- a. Bewezen effectief en veilig
- b. Alleen geïndiceerd bij mechanische hartkleppen in mitralispositie
- c. Afhankelijk van een afweging tussen bloedingsrisico en trombo-embolierisico
- d. Alleen geïndiceerd als het trombo-embolie risico groter is dan het bloedingsrisico

Vraag 22

Een overigens redelijk gezond persoon van 65 jaar start met VKA behandeling vanwege atriumfibrillatie. De startdosering is 6, 4, 2 mg acenocoumarol. De INR op dag 4 is 3.

De vervolgdosering zal ongeveer zijn:

- a. 1,5 mg acenocoumarol per dag
- b. 2,5 mg acenocoumarol per dag
- c. 3,5 mg acenocoumarol per dag
- d. 4,5 mg acenocoumarol per dag

Vraag 23

Welke van onderstaande medicamenten hebben in gangbare doseringen alle een relevante interactie met vitamine K-antagonisten

- a. acetylsalicylzuur, amiodaron, metronidazol
- b. acetylsalicylzuur, metformine, cotrimoxazol
- c. metformine, amiodaron, siltuximab
- d. amiodaron, metformine, cotrimoxazol

Vraag 24

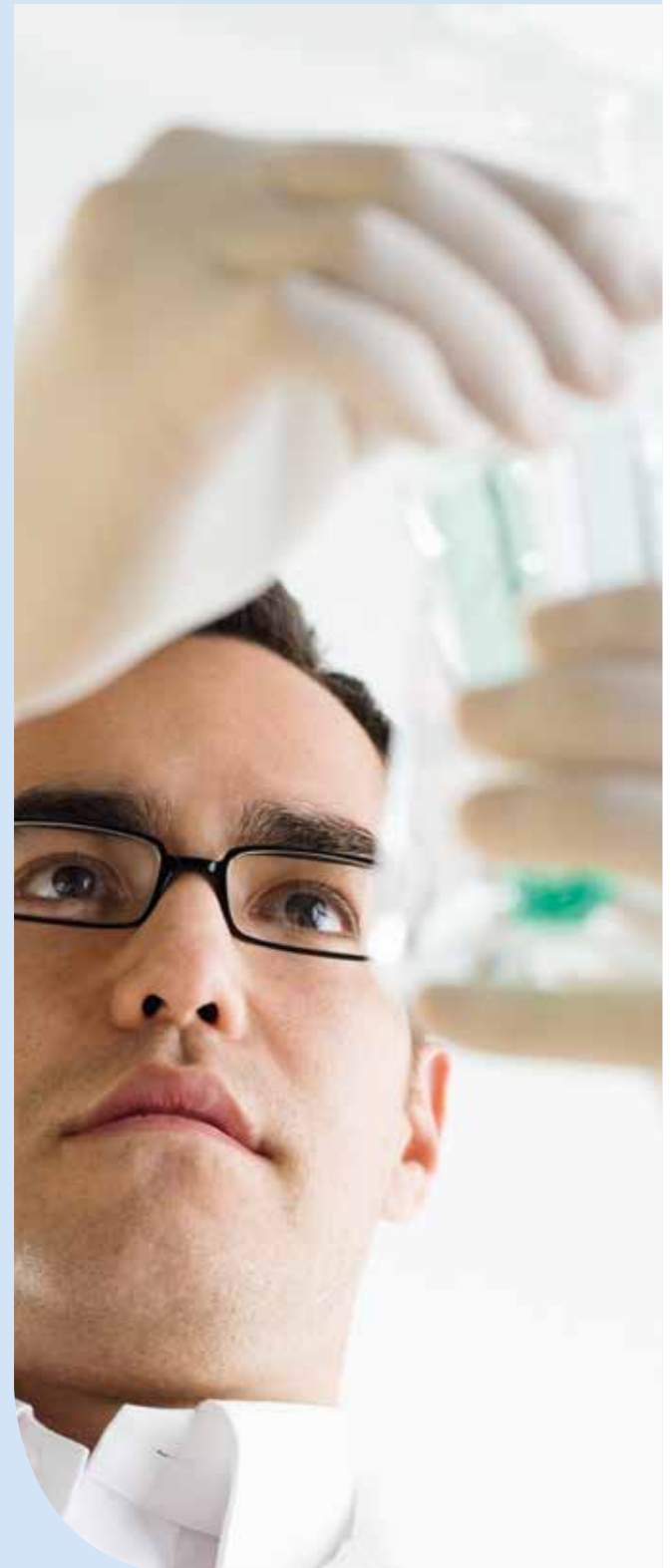
Welk enzymesysteem speelt de belangrijkste rol bij de interactie van geneesmiddelen met VKA:

- a. Vitamine K epoxide reductase (VKORC1)
- b. Cytochroom P 450 3A4
- c. Cytochroom P 450 2C19
- d. Cytochroom P 450 2C9

Vraag 25

De gemiddelde onderhoudsdosering van VKA wordt onder meer beïnvloed door:

- a. Leeftijd, polymorfismen van Cyp2C19 en van VKORC1
- b. Leeftijd, etniciteit, polymorfismen van Cyp2C19 en van VKORC1
- c. Leeftijd, polymorfismen van Cyp2C9 en van VKORC1
- d. Geslacht, etniciteit, gewicht, polymorfismen van Cyp2C19 en van VKORC1



FNT Nascholingsdag

11 april 2015



FNT Nascholingsdag

11 april 2015 (vervolg)



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: Mw. dr. M.J.H.A. Kruij, internist-hematoloog Erasmus Medisch Centrum
 Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten • Postbus 100, 2250 AC VOORSCHOTEN
 Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor Tromnibus 2-2015 is maandag 6 juli 2015 • ISSN: 1380-2232

