



## Voorwoord

**Voor u ligt het derde nummer van Tromnibus in 2014 en dit is een extra dik nummer. Deze editie bevat een viertal lezenswaardige artikelen: Wijnen beschrijft de invloed van metformine op de antistollende werking van fenprocoumon, Oudega gaat dieper in op de rol van de huisarts bij de diagnose longembolie, Van den Besselaar doet verslag van een onderzoek naar twee nieuwe Point-of-Care systemen en Rosing geeft een toelichting op de subsidieronde 2014 van de Trombosestichting Nederland.**

Naast deze artikelen vindt u in deze Tromnibus een bundeling van de samenvattingen van voordrachten die zijn gehouden tijdens de Applicatiecursus 2014. Door deze samenvattingen op te nemen bent u in de gelegenheid om de kernboodschappen nog eens na te lezen.

Verder heeft de redactie goed nieuws te melden over de invulling van de functie van wetenschappelijk eindredacteur. We hebben Dr. Marieke Kruip bereid gevonden om deze functie op zich te nemen na het vertrek van Willem Lijfering (zie Tromnibus nr.2). Marieke is internist-hematoloog in het Erasmus Medisch Centrum en daarnaast voor een dag per week verbonden aan trombosedienst STAR MDC in Rotterdam. Zij zal zich in de volgende editie aan u voorstellen.

*De redactie hoopt dat u deze editie weer met plezier zult lezen en wenst u alvast prettige feestdagen.*



**Medisch**

- 02 Metformine vermindert de antistollende werking van fenprocoumon
- 06 De rol van de huisarts bij de diagnose longembolie

**Algemeen**

- 10 Onderzoek van nieuwe Point-of-Care systemen voor INR bepaling.
- 13 De subsidieronde 2014 van de Trombose Stichting Nederland (TSN)

**FNT**

- 15 De sprekers van de Applicatiecursus 2014
- 15 Risico op een derde veneuze trombo-embolie na een beperkte behandelduur voor een tweede veneuze trombo-embolie
- 16 Invloed van geslacht op het risico (van eerste en recidief veneuze trombose)
- 16 Left Ventricular Assist Devices en antistolling
- 17 Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie
- 17 De waarde van de coronaire calciumscore in cardiovasculaire risicostratificatie
- 18 Kaakchirurgie en antistolling
- 19 Farmacogenetica van vitamine K-antagonisten. To genotype or not to genotype?
- 20 Antistolling bij kwetsbare ouderen
- 21 Nieuwe antidota voor directe orale anticoagulantia
- 21 Invloed van vasten op de antistollingsbehandeling
- 22 Patiëntprofielen van trombosepatiënten
- 22 Verschillen en overeenkomsten tussen capillaire en veneuze INR uitslagen; resultaten van de instroomtoets
- 23 De wiskundige aspecten van het doseren

# Metformine vermindert de antistollende werking van fenprocoumon

C. F. Wijnen,<sup>1</sup> I. R. van de Riet,<sup>1</sup> W. M. Lijfering<sup>1,2,3</sup> en F. J. M. van der Meer<sup>1,2</sup>

- 1. Trombosedienst Leiden, LUMC;
- 2. Afdeling Trombose en Hemostase, LUMC;
- 3. Afdeling klinische Epidemiologie, LUMC.

**Samenvatting**

Achtergrond:

De werking van vitamine K-antagonisten (VKA) wordt beïnvloed door een groot aantal geneesmiddelen. Hoewel metformine voorheen niet werd gezien als een met vitamine K-antagonisten interacterend middel, zagen we bij een aantal patiënten die fenprocoumon gebruikten een forse daling van de INR na de start van metformine.

Doel:

We wilden onderzoeken wat het effect was op de INR en de dosering van fenprocoumon na het starten van metformine bij stabiel ingestelde patiënten.

Patiënten:

We hebben in de database van de Trombosedienst Leiden gekeken naar alle patiënten die zowel metformine als fenprocoumon gebruikten in de periode van 1 januari 2007

tot 1 maart 2009. Van deze 369 patiënten vonden wij 27 patiënten die in deze periode startten met metformine en geen andere medicatie startten of interventies ondergingen die invloed zouden kunnen hebben op de INR.

Resultaten:

De gemiddelde dagelijks fenprocoumondosering nam toe van 2,13 naar 2,37 mg per dag na 6 weken (gemiddelde toename 0,23; 95% CI 0,12-0,34) en 2,49 mg per dag na drie maanden (gemiddelde toename 0,63; 95% CI 0,41-0,85) na de start van metformine. De gemiddelde INR nam af van 2,88 naar 2,26 na 6 weken (gemiddelde afname 0,63; 95% CI 0,41-0,85) en naar 2,54 na drie maanden (gemiddelde afname 0,35; 95% CI 0,41-0,85) na de start van metformine.

Conclusie:

Deze studie demonstreert een interactie tussen metformine en fenprocoumon. Wanneer een patiënt die stabiel is

ingesteld op fenprocoumon start met metformine is de benodigde nieuwe dosering mogelijk zo'n 20 procent hoger.

**Inleiding**

De behandeling met vitamine K-antagonisten voor preventie en behandeling van zowel arteriële als veneuze trombo-embolieën wordt bemoeilijkt door de vele interacties met andere geneesmiddelen<sup>[1]</sup>. Al in 1983 toonden Ohnaus et al.<sup>[2]</sup> een interactie aan tussen metformine en fenprocoumon. Helaas is dit onderzoek onopgemerkt gebleven en werd metformine niet beschouwd als een geneesmiddel met een relevante interactie met VKA's<sup>[1]</sup>. Recentelijk vermoedden wij op basis van onze klinische bevindingen dat er een interactie tussen deze middelen bestond. Dit is klinisch zeer relevant gezien de toenemende prevalentie van diabetes mellitus en de eerste keus voor metformine in diverse richtlijnen<sup>[3-6]</sup>.

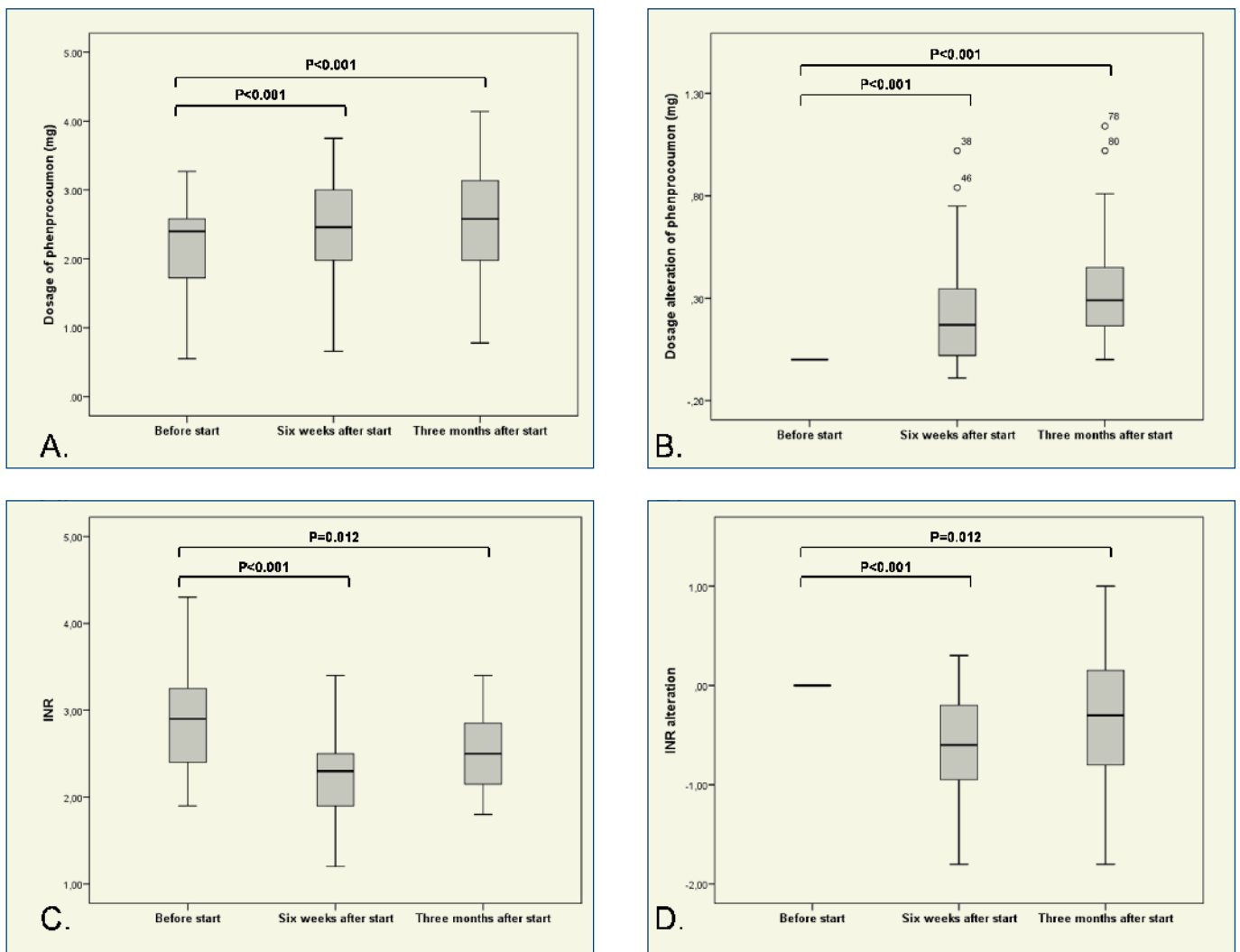
**Patiënten**

In de database van de Trombosedienst Leiden werd gekeken naar patiënten die zowel fenprocoumon als metformine gebruikten in de periode van 1 januari 2007 tot 1 maart 2009. Patiënten werden geëxcludeerd wanneer zij

op 1 januari 2007 metformine gebruikten, zij minder dan 2 maanden fenprocoumon gebruikten bij de start van metformine of wanneer zij in de observatieperiode andere medicatie startten of ingrepen ondergingen die invloed konden hebben op de antistollingstherapie. Vervolgens keken we naar de gemiddelde dagelijkse fenprocoumon-dosering en de INR op drie momenten: voor de start, zes weken en drie maanden na de start van metformine. Wanneer deze data niet beschikbaar waren op deze dag werd de dichtstbijzijnde dag gekozen. Een gepaarde t-test werd gebruikt voor de statistische analyse (SPSS 20).

**Resultaten**

In de periode van 1 januari 2007 tot 1 maart 2009 gebruikten 369 patiënten zowel fenprocoumon als metformine. Hiervan gebruikten 342 patiënten reeds metformine op 1 januari 2007 of voldeden aan andere exclusiecriteria. Uiteindelijk voldeden 27 patiënten aan de inclusiecriteria. De gemiddelde leeftijd was 72 (range 52-86) jaar en 15 patiënten (56%) waren mannen. Indicaties voor de antistollingstherapie waren: atriumfibrilleren (17), cerebrale embolie (4), kunstklep (2), vaatprothese (2), diep veneuze trombose (1) en cardiomyopathie (1).



**Fig 1.** Boxplot van de dagelijkse dosering van fenprocoumon voor en na de start van metformine (A). Boxplot van de verandering van de dagelijkse dosering van fenprocoumon na de start van metformine (B). Boxplot van de INR waardes voor en na de start van metformine (C). Boxplot van de verandering van de INR waardes na de start van metformine (D).

## Effect van metformine op dosering van fenprocoumon

De gemiddelde dagelijkse fenprocoumondosering nam toe van 2,13 mg per dag tot 2,37 mg per dag na zes weken (gemiddelde toename, 0,23 mg [11%]; 95% CI, 0,12-0,34) en 2,49 mg per dag na drie maanden (gemiddelde toename, 0,36mg [18%]; 95% CI, 0,24-0,48) na de start van metformine. Een gepaarde t-test liet zien dat deze bevindingen zeer significant waren ( $P=0,00019$  na zes weken na de start van metformine en  $p=1 \times 10^{-6}$  na drie maanden na de start van metformine) (Fig 1A,B).

## Effect van metformine op de INR

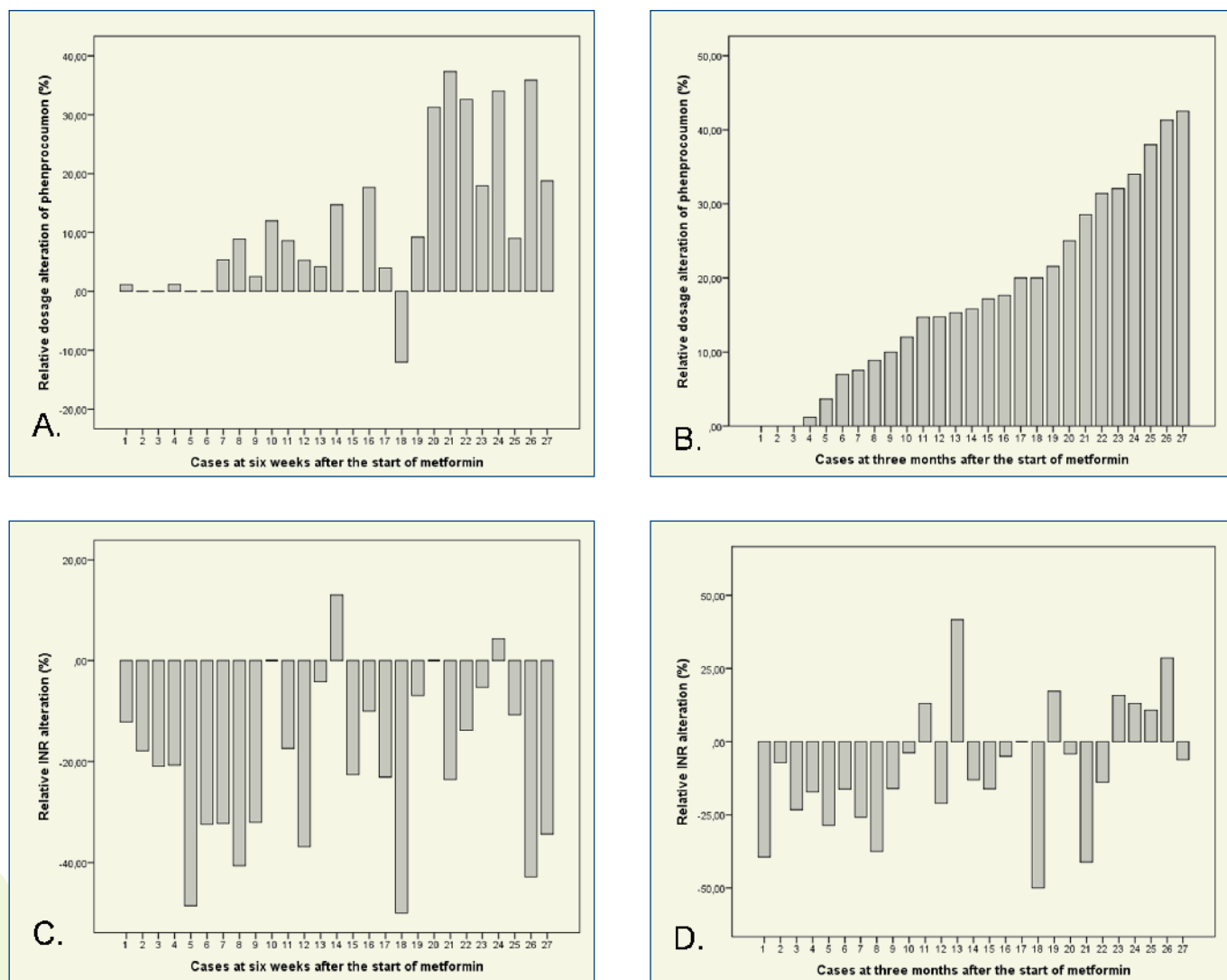
Ondanks dat de gemiddelde dosering van fenprocoumon toenam, daalde de gemiddelde INR van 2,88 voor de start van metformine naar 2,26 (gemiddelde afname, 0,63; 95% CI, 0,41-0,85) na zes weken en 2,54 (gemiddelde afname, 0,35; 95% CI, 0,24-0,48) na drie maanden. Ook hier gaf een gepaarde t-test een significant resultaat na zes weken ( $p=3 \times 10^{-6}$  na zes weken en  $p=0,012$  na drie maanden) na de start van metformine (Fig 1C,D). Wanneer de individuele veranderingen in de fenprocoumondosering en de INR werden geplot (Fig 2) zien we dat bij bijna alle patiënten de

INR daalde na het starten van metformine, ondanks dat de dosering werd verhoogd. Het aantal patiënten met een INR onder de therapeutische grens nam toe van één (4%) voor de start naar tien (37%) na zes weken.

## Discussie

In deze studie zagen we dat de dagelijkse dosering van fenprocoumon gemiddeld met 18% toenam na de start van metformine. Ondanks deze toename was de gemeten INR na zes weken zelfs lager, wat een sterke interactie aannemelijk maakt. Doordat een lagere INR geassocieerd is met een vergroot risico op veneuze en arteriële tromboembolieën<sup>[7]</sup>, is het belangrijk om hiermee rekening te houden bij patiënten die fenprocoumon gebruiken en starten met metformine. Daarnaast neemt het aantal patiënten dat metformine gebruikt toe (door de toenemende prevalentie van diabetes en nieuwe richtlijnen<sup>[3-6]</sup>) waardoor we deze interactie in de toekomst vaker zullen zien.

In een prospectieve observationele studie van 13 patiënten vonden Ohnhaus et al.<sup>[2]</sup> een negatieve correlatie tussen de dosis van metformine en fenprocoumon. Ondanks deze bevinding is er geen verder onderzoek over deze interactie



**Fig 2.** Histogrammen van de relatieve verandering in fenprocoumon dosering/INR per individuele patiënt (case) zes weken (A/C) en drie maanden (B/D) na de start van metformine. In deze vier histogrammen is iedere patiënt met hetzelfde nummer aangegeven.

gepubliceerd en is metformine niet beschouwd als een geneesmiddel met een interactie met VKA's<sup>[1]</sup>. Een mogelijke verklaring waarom metformine voorheen niet werd gezien als een interacterend middel met VKA's, is dat de interactie specifiek zou kunnen zijn voor fenprocoumon en dat warfarine, de wereldwijd meest gebruikte VKA, mogelijk niet interacteert met metformine.

Hoewel een retrospectieve studie niet gebruikt kan worden om een causale relatie tussen metformine- en fenprocoumongebruik aan te tonen, is het onwaarschijnlijk dat een verbeterde diabetische controle verantwoordelijk is voor de gemeten waarden. Meer dan 650 patiënten in de database van de Leidse trombosedienst gebruikten andere medicatie voor diabetes dan metformine, waarvan geen effect op de INR werd gezien.

Een andere beperking van dit onderzoek is het relatief kleine aantal patiënten. Hoewel de resultaten zeer significant waren kunnen we geen type-1 fout (het onterecht toekennen van een interactie) uitsluiten. Onze resultaten worden echter ondersteund door biochemische studies. Dieronderzoeken hebben laten zien dat door metforminegebruik de leverperfusie toeneemt met 33%<sup>[2]</sup>. Omdat fenprocoumon wordt afgebroken in de lever, kan een vergrote leverperfusie resulteren in een snellere afbraak hiervan. Ook laten studies zien dat metformine resulteert tot een verhoogde galzouten uitscheiding bij de mens<sup>[8]</sup>. Omdat fenprocoumon wordt uitgescheiden in de gal, kan een verhoogde galzouten-uitscheiding resulteren in een verhoogde uitscheiding van fenprocoumon<sup>[9]</sup>. Via een van deze of beide mechanismes kan metformine zorgen voor een toegenomen uitscheiding van fenprocoumon.

We hebben ervoor gekozen om deze studie uit te voeren met fenprocoumon omdat de meerderheid van de patiënten van de Trombosedienst Leiden dit middel gebruikt. Of deze resultaten toepasbaar zijn op warfarine en acenocoumarol is moeilijk te voorspellen, maar zou onderzocht kunnen worden met een vergelijkbare aanpak.

Concluderend laten onze resultaten zien dat metformine kan worden gezien als een interacterend medicijn met fenprocoumon. Doseerders zouden hiermee rekening kunnen houden door de INR frequenter te meten en de dosis van fenprocoumon te verhogen na de start van metformine. Naar aanleiding van deze studie is metformine opgenomen in de 'Standaard afhandeling cumarine interacties' als interacterend middel<sup>[10]</sup>.

#### Literatuurlijst

1. Martins, MA, Carlos, PP, Ribeiro, DD, et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources. *Eur.J.Clin. Pharmacol.* 2011; 67: 1301-1308.
2. Ohnhaus, EE, Berger, W, Duckert, F, et al. The influence of dimethylbiguanide on phenprocoumon elimination and its mode of action. A drug interaction study. *Klin. Wochenschr.* 1983; 61: 851-858.
3. Danaei, G, Finucane, MM, Lu, Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and



- diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
4. Linda Haas, Melinda Maryniuk, Joni Beck, et al. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care January* 2013; 2013 36;; doi:10.2337-dc13-S004.
5. Rutten, GEHM, De Grauw, WJC, Nijpels, G, et al. NHG-Standaard Diabetes Mellitus (derde herziening) *Huisarts Wet* 2013;56(10):512-525.
6. Royal College of Physicians (UK). Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update). *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.* 2008;
7. 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: 513-519.
8. Scarpello, JH, Hodgson, E, Howlett, HC. Effect of metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabet.Med.* 1998; 15: 651-656.
9. de Vries, JX, Raedsch, R, Volker, U, et al. Biliary excretion of phenprocoumon and metabolites. *Eur.J. Clin.Pharmacol.* 1988; 35: 433-436.
10. Andeweg, J, A.T.M. van Holten-Verzantvoort, A.T.M., Horikx, A. Afhandeling cumarine-interacties. *www.fnt.nl.* 2013, okt.

# De rol van de huisarts bij de diagnose longembolie

Ruud Oudega, huisarts-onderzoeker

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde UMC Utrecht



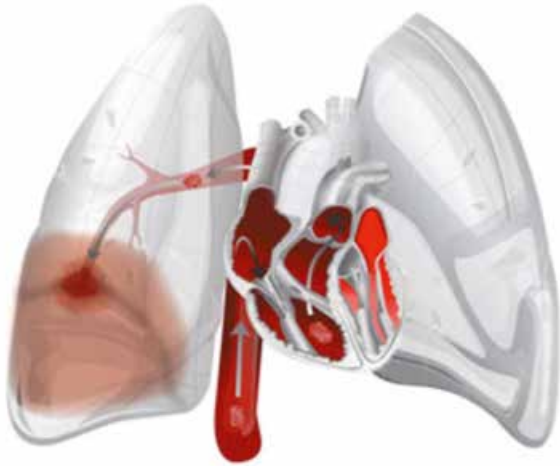
Sleutelwoorden: Longembolie, beslisregel, D-dimeer test, huisarts

## Samenvatting

**Longembolie is een ernstige en bedreigende gebeurtenis voor de patiënt. Jaarlijks krijgt in Europa één à twee per 1000 inwoners een DVT of longembolie, bij hoogbejaarden is dat één op 100. Het is de derde vasculaire doodsoorzaak na myocardinfarct en CVA. Alhoewel een deel van de patiënten acuut overlijdt, presenteert de patiënt zich meestal het eerst bij de huisarts met plotseling ontstane benauwdheid en pijnlijke ademhaling. De klachten zijn niet specifiek en kunnen evengoed bij een exacerbatie van COPD of hartfalen horen. De huisarts staat voor het dilemma om de kans te lopen een longembolie te missen of iedereen te verwijzen voor nadere diagnostiek. Een hulpmiddel is een beslisregel voor het samen wegen van verschillende klachten en een D-dimeer test om longembolie uit te sluiten. Uit het AMUSE-2 onderzoek blijkt dat 45 procent van de patiënten met verdenking longembolie niet naar het ziekenhuis hoeft voor verder onderzoek. De diagnose longembolie is nog lastiger te stellen bij ouderen en zwangeren. De recent verschenen Europese richtlijn voor diagnostiek longembolie geeft ook voor deze 'moeilijke' groepen gedetailleerd aan wat de beste strategie is. Binnenkort verschijnt de aangepaste richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap. Daarmee hebben huisartsen hun eigen inbreng bij de te maken transmurale werkafspraken voor de ketenzorg diagnose longembolie.**

## Introductie

Een longembolie is een heel vervelende, onverwachte en bedreigende gebeurtenis voor de patiënt en ook daarna volgt een periode met onzekerheid over de risico's van de behandeling en over de mogelijkheid van een recidief. Longembolie is meestal het gevolg van een diep veneuze trombose (DVT) en beide aandoeningen worden daarom samen genomen als veneuze trombo-embolie (VTE). Het voorkomen van VTE is 1 à 2 per 1000 personen per jaar. Een schatting van het aantal longembolieën daarbij is niet eenvoudig te geven omdat soms de klachten zo gering zijn dat longembolie per toeval gevonden wordt en ook acuut overlijden het eerste teken van longembolie kan zijn.<sup>1</sup> Er is een groot verschil in voorkomen naar leeftijd, bij jongvolwassenen is de incidentie 1:100.000 en bij hoogbejaarden 1:100. Ongeveer tien procent van de patiënten met een longembolie overlijdt binnen 30 dagen. Daarmee is het de derde vasculaire doodsoorzaak na myocardinfarct en cerebrovasculair accident. In de recent verschenen Europese richtlijn voor diagnose en behandeling van longembolie zijn schattingen gemaakt van deze fatale longembolieën. Vierendertig procent van de patiënten overlijdt direct aan een longembolie en slechts bij een klein deel (7 procent) van de patiënten die later overlijden is tevoren bekend dat een longembolie aanwezig is. Bij meer dan de helft van de patiënten wordt de diagnose dus pas na het overlijden door autopsie vastgesteld.<sup>2</sup> Longembolie is nog steeds een van de meest gemiste diagnoses ondanks de aandacht door nieuwe therapeutische mogelijkheden en alle ontwikkelingen op diagnostisch gebied gedurende de laatste jaren.



**Figuur 1.** De route van een veneuze trombus uit het been naar een arteriële embolus in de longen.

**Ziektebeeld**

Acute ernstige dyspneu komt voor bij een centrale longembolie. De patiënten met een dergelijke massale embolie (bijvoorbeeld een ruitereMBOLUS) overlijden door een acuut hartfalen van de rechterventrikel. Het merendeel van de patiënten meldt zich echter bij de huisarts met milde kortademigheid die vaak weer verdwijnt. Bij patiënten met COPD of hartfalen kan een toegenomen kortademigheid ook veroorzaakt worden door een longembolie. Thoracale pijnklachten komen vaak voor en ontstaan door pleura irritatie ten gevolge van het perifeer opgetreden longinfarct. Een longembolie kan ook zonder herkenbare symptomen aanwezig zijn. Bij auscultatie worden meestal geen afwijkingen gevonden. Het is dus niet eenvoudig voor de arts (meestal de huisarts) die als eerste de patiënt ziet met onverklaarde kortademigheid en thoracale pijnklachten om de aanwezigheid van een longembolie te herkennen.

**Diagnose**

Een (sub)massale longembolie veroorzaakt ernstige dyspneu en angst en ontreding bij de patiënt. Er is bij deze patiënten geen aarzeling over een spoedopname met als differentiaal diagnose myocardinfarct en aneurysma van de aorta. Het struikelblok bij de diagnose longembolie is de patiënt met geringe specifieke klachten. De klachten van kortademigheid en thoracale pijnklachten zijn vaak beperkt en kunnen weer verdwijnen of worden geduid als een exacerbatie van een bestaande comorbiditeit zoals COPD. Het blijkt dat als de diagnose DVT wordt gesteld, bij de helft van de patiënten al een longembolie aanwezig is met of zonder klachten. Het is de taak van de huisarts als poortwachter om de balans te vinden in verwijzen van al deze patiënten onder verdenking longembolie of de klachten toeschrijven aan andere bestaande of alledaagse aandoeningen. Geen afzonderlijk symptoom of klinische bevinding is voldoende om zeker te zijn in het stellen of verwerpen van de diagnose longembolie. De huisarts voelt zich onzeker om de beperkte, niet-specifieke klachten te duiden als een longembolie vanwege de gevolgen van deze keuze. Verwijzen voor nadere diagnostiek betekent per direct een ziekenhuisbezoek en meestal

een opname en genereert daarmee mogelijke onnodige kosten. Niet verwijzen geeft de kans op missen van een longembolie met mogelijk fatale gevolgen. Het dilemma wordt duidelijk doordat enerzijds longembolie de meest gemiste diagnose is en anderzijds bij verwijzing vanwege verdenking longembolie, maar bij 10-15% van de patiënten daadwerkelijk een longembolie aanwezig is.

Gelukkig is er een hulpmiddel, de klinische beslisregel, om de onzekerheid van de huisarts te verminderen. Samen wegen van afzonderlijke symptomen en bevindingen om de score op een beslisregel te bepalen geeft de mogelijkheid om de patiënten in te delen in hoge- of lage kans op aanwezigheid van longembolie. Toevoegen van het resultaat van een D-dimeer test maakt het zelfs mogelijk om bij een lage kans en een negatieve D-dimeer test af te zien van verder beeldvormend onderzoek. Er is geen specifieke beslisregel ontwikkeld voor gebruik door de huisarts bij diagnostiek longembolie, zoals dat wel het geval is bij verdenking DVT. Daarom is de beslisregel van Wells et al. die gebruikt wordt op de Spoedeisende Hulp in ziekenhuizen, te samen met een kwalitatieve D-dimeer test gevalideerd voor gebruik door de huisarts met het AMUSE-2 onderzoek.<sup>3</sup> De huisartsen maakten gebruik van een Point-of-Care (POC) D-dimeer test waardoor het mogelijk was om tijdens het spreekuurconsult een D-dimeer bepaling te doen en te beslissen of verder beeldvormend onderzoek nodig was of niet.<sup>4</sup> Bij 45 procent van de patiënten kan de huisarts op grond van beslisregel en D-dimeer test de patiënt geruststellen over afwezigheid van een longembolie en de aandacht richten op andere oorzaken van de klachten.

De patiënten met een hoge score van de beslisregel of een positieve D-dimeer test worden verwezen voor nadere diagnostiek. Multi-detector computer tomografie (CT-angiografie) is daarvoor de standaard methode geworden, ondanks de grotere stralenbelasting van de CT-angiografie in vergelijking met de voorheen veel gebruikte Ventilatie-Perfusie scintigrafie. Deze laatste techniek wordt nog wel toegepast bij contrast allergie, zwangeren of ernstig nierfalen. CT-angiografie toont de longvaten tot op segmentaal niveau, maar is niet een echte gouden standaard. Longembolie kan veilig worden uitgesloten met CT-angiografie bij patiënten met een lage score van de beslisregel. Deze patiënten kunnen echter ook al door de huisarts worden geselecteerd zonder verwijzing naar het ziekenhuis. Bij patiënten met een hoge kans op longembolie en een negatieve CT-angiografie is het niet zeker of er vervolgonderzoek nodig is. De grotere embolieën worden wel opgemerkt, maar er is een grote inter-observer variatie als het gaat om geïsoleerde stolsels op segmenteel of sub-segmenteel niveau. Compressie-echografie van de benen wordt dan wel gebruikt om een mogelijke indicatie voor antistollingsbehandeling vast te stellen, zonder zekerheid over de aanwezigheid van een longembolie.<sup>2</sup>

**D-dimeer test**

Een verhoogde D-dimeer waarde geeft aan dat afbraakproducten van een stolsel in het bloed circuleren.

De waarde is echter ook verhoogd bij een aantal andere condities zoals maligniteit, ontsteking, trauma, zwangerschap of operatie. De D-dimeer test heeft daardoor een beperkte specificiteit en is vooral geschikt om trombose uit te sluiten, maar niet om een longembolie aan te tonen. De huisarts kan een patiënt met verdenking longembolie verwijzen voor een D-dimeer test in het laboratorium of zelf een POC D-dimeer test uitvoeren. Alhoewel de lab D-dimeer testen niet allemaal dezelfde diagnostische sensitiviteit hebben en de testuitslagen onderling slecht vergelijkbaar zijn, kunnen alle lab testen gebruikt worden om longembolie uit te sluiten bij patiënten met een lage score van de beslisregel.



Figuur 2. Een D-dimeer Point-of-Care test.

De Simplify POC D-dimeer test die veel gebruikt wordt door huisartsen, heeft een geringere sensitiviteit dan de meeste lab D-dimeer testen, maar wel een hogere specificiteit.<sup>4</sup> Deze test is daardoor geschikt voor toepassing door de huisarts bij patiënten met een lage voorafkans op longembolie (lage score op de beslisregel) maar minder veilig voor gebruik bij patiënten die verwezen worden vanwege een hoge kans op longembolie (situatie op de Spoedeisende Hulp).

Door de grotere specificiteit van de Simplify test kan met de combinatie van beslisregel en D-dimeer test longembolie worden uitgesloten bij 45 procent van de patiënten in de huisartspraktijk<sup>3</sup> terwijl de efficiëntie bij studies met een lab D-dimeer op de Spoedeisende Hulp ongeveer 30 procent is.<sup>5</sup>

## Ouderen


De kans op een longembolie neemt toe met de leeftijd, mogelijk door een cumulatie van leeftijd gerelateerde risicofactoren. De kans op een bloeding door behandeling met antistolling neemt helaas ook toe bij het ouder worden. Voor deze leeftijdsgroep is de zorgvuldige afweging van voor- en nadelen van bijvoorbeeld de duur van de behandeling bij longembolie en DVT van belang. De diagnose longembolie en DVT wordt bij ouderen nog lastiger omdat de klachten minder duidelijk zijn en vaker worden verhuld door aanwezige comorbiditeit terwijl de kans op overlijden (case fatality) door VTE is toegenomen. De D-dimeer waarde is bij ouderen vaak verhoogd alleen al door de toegenomen leeftijd. De efficiëntie van beslisregel en D-dimeer test om longembolie uit te sluiten is daardoor sterk afgenomen. Recent zijn publicaties verschenen over het verhogen van de drempelwaarde van

de D-dimeer test op grond van de leeftijd.<sup>6,7</sup> De leeftijdsafhankelijke afkapwaarde van de D-dimeer test wordt gevonden door bij patiënten ouder dan 50 jaar, de leeftijd x 10 te nemen. Bij een 83 jarige is de drempelwaarde niet de standaard 500 µg/l, maar 830. De efficiëntie, het deel van de patiënten dat niet verwezen hoeft te worden, van de strategie wordt daarmee in belangrijke mate hersteld. De winst is er vooral bij de hoogbejaarden, bij patiënten ouder dan 80 jaar.

## Zwangerschap

Een longembolie is de belangrijkste oorzaak van de maternale sterfte tijdens zwangerschap. De kans op een longembolie is vooral postpartum toegenomen. DVT en longembolie ontstaan op dezelfde wijze bij zwangeren als bij niet-zwangeren. De klachten zijn echter moeilijker te duiden omdat tijdens de zwangerschap vaak pijn en vermoeidheid van de benen wordt aangegeven en kortademigheid ook kan passen bij de zwangerschap zelf. De D-dimeer test is tijdens zwangerschap minder bruikbaar omdat de gebruikelijke afkapwaarde van 500 µg/l bij gezonde zwangeren maar beperkt gevonden wordt. De stralenbelasting van CT-angiografie is ruim onder de risicogrens voor de foetus van 50mSv. In de meeste ziekenhuizen wordt bij verdenking longembolie gestart met een CT scan, een zekere diagnose is ook in de zwangerschap van belang. De recente Europese richtlijn<sup>2</sup> geeft ook een alternatieve strategie omdat bij CT-angiografie er een geringe toename is van de kans op borstkanker.

**Een 42 jarige patiënt, kortademig na een trans-Atlantische vliegtreis.**




Wells regel	
Tekenen van DVT	3,0
Geen alternatieve diagnose	3,0
HF > 100/min	1,5
Immobilisatie of operatie	1,5
Eerder DVT/LE	1,5
Hemoptoë	1,0
Maligniteit	1,0
<b>Score</b>	<b>7,5</b>

Onafhankelijk van D-dimeer: verwijzen voor spiraal CT

score ≤ 4 en neg DD: laag risico  
score > 4 of pos DD: verwijzen

**Mevr. B. 83 jaar, recent opgenomen in het verpleeghuis. Zit de hele dag in de rolstoel. Sinds enkele dagen pijn re thorax, licht verhoogde hartfreq., geen beenklachten.**



Wells regel	
Tekenen van DVT	3,0
Geen alternatieve diagnose	3,0
HF > 100/min	1,5
Immobilisatie of operatie	1,5
Eerder DVT/LE	1,5
Hemoptoë	1,0
Maligniteit	1,0
<b>Score</b>	<b>3,0</b>

Als D-dimeer neg -> expectatief  
Als D-dimeer pos -> spiraal CT

score ≤ 4 en neg DD: laag risico  
score > 4 of pos DD: verwijzen

Figuur 3. De beslisregel in de praktijk.



Daarbij wordt gestart met een compressie echo van de benen, zo nodig gevolgd door een perfusiescan. Met deze strategie wordt de relatief hoge stralenbelasting van de CT-angiografie voorkomen.

### Maligniteit

Bij een maligniteit is de kans op het krijgen van een longembolie vier tot zes maal verhoogd ten opzichte van het voorkomen in de algemene bevolking. Het kankerproces zelf speelt daarbij een rol en ook chemotherapie en operaties. Bij verdenking longembolie kan de beslisregel en D-dimeer test worden toegepast op dezelfde wijze als bij niet-kankerpatiënten. Omdat bij een maligniteit de D-dimeer waarde al vaak verhoogd is, kan longembolie maar bij een beperkt aantal patiënten worden uitgesloten. De behandeling van longembolie met antistolling geeft bij kankerpatiënten een grotere kans op het ontstaan van een bloeding. Bloedingen en een toegenomen recidief kans longembolie resulteren in een verhoogde kans op overlijden door wel- en niet-longembolie gerelateerde oorzaken. In een grote studie (RIETE)<sup>8</sup> bleek dat 26 procent van de patiënten met kanker en een longembolie na 3 maanden waren overleden tegen 4 procent van de patiënten met een longembolie zonder kanker. Een longembolie (en DVT) kan een eerste aanwijzing zijn voor het manifest worden van kanker. Bij tien procent van de patiënten met een niet-uitgelokte longembolie wordt binnen 5-10 jaar een maligniteit manifest. Verschillende auteurs adviseren een beperkte screening op maligniteit bij een niet-uitgelokte longembolie of DVT, maar dat levert geen betere resultaten op dan alleen anamnese en lichamelijk onderzoek. De huisarts heeft de mogelijkheid om bij patiënten met een niet-uitgelokte longembolie alert te blijven op symptomen die mogelijk samenhangen met een maligniteit.

### Tot slot

Diagnostiek van longembolie is een vorm van ketenzorg waarbij huisarts, laboratorium, röntgenafdeling, longarts, internist en trombosediens betrokken zijn. In veel regio's worden al transmurale afspraken gemaakt met alle betrokkenen (Regiotafels). De afspraken stoelen op nationale en internationale richtlijnen. De recent verschenen Europese richtlijn diagnostiek en behandeling van acute longembolie verschaft uitgebreide en up-to-date informatie.<sup>2</sup>

De verwachting is dat het NHG binnenkort een herziening van de Standaard DVT zal publiceren met een uitbreiding van diagnostiek en behandeling van longembolie.

De belangrijkste verandering is toepassen van beslisregel en D-dimeer test door de huisarts waarbij bijna de helft van de patiënten niet meer verwezen hoeft te worden.

Door deze efficiëntie in de gezondheidszorg kan bij de patiënten die wel verwezen worden naar de Spoedeisende Hulp, de stap van beslisregel en D-dimeer test overgeslagen worden en zal bij de groep verwezen patiënten veel vaker longembolie aanwezig zijn.

### Literatuurlijst

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality *Thromb Haemost.* 2007; 98(4):756-64.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2014 Aug 29. pii: ehu283
3. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e6564. doi: 10.1136/bmj.e6564.
4. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2990. doi: 10.1136/bmj.b2990.
5. Belle A, Büller HR, Huisman MW, et al. Clinical validity of ruling out pulmonary embolism by a diagnostic algorithm, combining clinical probability, D-dimer testing and computed tomography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *JAMA* 2006; 295:172-9.
6. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492. doi: 10.1136/bmj.f2492.
7. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311(11):1117-24. doi: 10.1001/jama.2014.2135.
8. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al. Three months mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Throm Res* 2013;131:24-30.

# Onderzoek van nieuwe Point-of-Care systemen voor INR bepaling

Dr. Ton van den Besselaar

RELAC Laboratorium, Afdeling Trombose en Hemostase, LUMC, Leiden



## Samenvatting

**Twee nieuwe Point-of-care systemen voor INR bepaling, microINR en ProTime InRhythm, werden vergeleken met de Internationale Standaard rTF/09. De gemiddelde afwijking van de INR met de microINR was -13,7%. Dit was het gevolg van een experimentele, gewijzigde kalibratie door de fabrikant. De gemiddelde afwijking van de INR met de InRhythm was -9,3% hetgeen voldoet aan de maximaal toelaatbare gemiddelde afwijking van  $\pm 10\%$ .**

## Inleiding

Bij de behandeling van patiënten met vitamine K-antagonisten heeft de bepaling van de International Normalized Ratio (INR) met Point-of-Care (POC) systemen een enorme vlucht genomen. Veel patiënten gebruiken deze systemen thuis voor zelfmeting en zelfmanagement. Bovendien worden de POC systemen gebruikt door professionals voor de controle van reguliere patiënten. Op dit moment zijn twee POC systemen voor INR bepaling in Nederland in gebruik: de CoaguChek XS (Roche Diagnostics) en de INRatio2 (Alere Health). De teststroken voor de CoaguChek XS en de INRatio2 worden als afzonderlijke batches in Nederland ingevoerd. Iedere batch teststroken wordt door de fabrikant zelf gekalibreerd maar er is met de importeurs afgesproken dat de ingevoerde batches door het RELAC laboratorium worden gevalideerd. Ieder jaar worden door het RELAC laboratorium een Master batch voor de CoaguChek XS en een Master batch voor de INRatio2 gevalideerd door directe vergelijking met de Internationale Standaard rTF/09. De resultaten van de validatie van de Master batches en alle volgende batches door RELAC worden aan de leden van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten medegedeeld.

Van tijd tot tijd wordt het RELAC laboratorium benaderd door fabrikanten en importeurs van andere POC systemen dan de CoaguChek XS en de INRatio2 met de vraag of hun systeem ook door RELAC kan worden gevalideerd. In 2014 werden twee nieuwe POC systemen naast de CoaguChek XS en de INRatio2 onderzocht: het microINR® systeem (iLine Microsystems) en het ProTime InRhythm™ systeem (International Technidyne Corporation). Beide systemen worden gebruikt met capillair bloed en veneus bloed (zonder citraat).

In deze bijdrage worden de resultaten beschreven van een vergelijking van de INR bepaald met de nieuwe POC systemen ten opzichte van de INR bepaald met Internationale Standaard rTF/09 en met de CoaguChek XS en de INRatio2. Het doel van het onderzoek was na te gaan of de nieuwe POC systemen acceptabel zijn.

## Materialen en Methoden

Het onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met de Trombosedienst Leiden en omstreken. Het onderzoek was goedgekeurd door de Commissie Medische Ethiek van het Leids Universitair Medisch Centrum. Ambulante patiënten onder behandeling met vitamine K-antagonisten werden uitgenodigd om aan het onderzoek deel te nemen en

informed consent te geven. Bij iedere patiënt werden met één venapunctie twee bloedmonsters verkregen. Het eerste bloedmonster werd afgenomen met een plastic spuit (zonder citraat). Het tweede bloedmonster werd afgenomen met een S-Monovette buis met 0,106 mol/L natriumcitraat (Sarstedt, Nümbrecht, Duitsland). Het bloed in het plastic spuitje werd onmiddellijk na afname aangebracht op de teststrips c.q. cuvetten van de te onderzoeken POC systemen. Enkele POC systemen werden in duplo getest met de bedoeling de dupliceerbaarheid van deze systemen te berekenen. Het bloed in de S-Monovette buis werd gecentrifugeerd en het verkregen plasma werd gebruikt voor de INR bepaling met de Internationale Standaard rTF/09.

### Statistische methoden

Verschillen tussen twee methoden werden getoetst met Student's t-test op gepaarde waarnemingen. Getoetst werd met een 5% significantie niveau ( $P = 0,05$ ). De dupliceerbaarheid van een methode werd berekend uit de verschillen tussen de duplo bepalingen. De standaarddeviatie (SD) werd berekend met de formule:

$$SD = \{\sum(INR_{i,1} - INR_{i,2})^2/2N\}^{1/2}$$

waarin  $INR_{i,1}$  en  $INR_{i,2}$  de eerste en de tweede INR van de duplo bepaling op patiënt monster  $i$  voorstellen en  $N$  het totale aantal patiënten. De dupliceerbaarheid van de methode werd uitgedrukt als variatiecoëfficiënt (VC) in %:

$$VC = 100 \times SD \times 2N / \sum(INR_{i,1} + INR_{i,2})$$

### Resultaten

In totaal hebben 60 patiënten deelgenomen aan dit onderzoek.

De INR uitslagen, verkregen met de POC systemen, werden vergeleken met de INR bepalingen met de Internationale Standaard rTF/09. In figuren 1-4 zijn scatterplots weergegeven van de INR uitslagen. Er waren geen evidente uitbijters te zien in de scatterplots. De scatterplots laten zien dat de INR uitslagen met de microINR en InRhythm systematisch lager waren dan die met de Internationale Standaard rTF/09. De INR uitslagen met de INRatio waren systematisch hoger dan die met de Internationale Standaard rTF/09.

De waarnemingen werden statistisch getoetst met Student's t-test (Tabel 1). De verschillen tussen INR

bepaald met de CoaguChek XS en met de Internationale Standaard waren niet significant. De verschillen tussen de overige POC systemen en de Internationale Standaard waren wel significant.

### Discussie

Het doel van het onderzoek was na te gaan of de INR uitslagen van twee nieuwe types POC systemen en van bestaande types betrouwbaar zijn. Hierbij hebben wij de INR bepaald met de Internationale Standaard rTF/09 als "gouden standaard" gebruikt. In de scatterplots is te zien dat INR's van individuele patiënten bepaald met ieder POC systeem kunnen afwijken van de gouden standaard. Dit is een onvermijdelijk gevolg van variatie van individuele stollingsfactoren en de verschillende gevoeligheid van de systemen voor individuele factoren. Waar het om gaat is de gemiddelde afwijking, de "bias" van het systeem. Er is algemene consensus dat de gemiddelde afwijking niet groter mag zijn dan  $\pm 10\%$  [1]. De gemiddelde afwijking van INRatio lot K331915 ligt op de grenswaarde, terwijl de afwijkingen van CoaguChek XS code 029, INRatio lot K332834 en InRhythm lot L3PTD043 binnen de acceptabele grenzen liggen. Ook al liggen de gemiddelde afwijkingen van de twee laatstgenoemde systemen binnen de grenzen van  $\pm 10\%$ , toch hopen wij dat de fabrikanten zullen proberen om de gemiddelde afwijking bij toekomstige lotnummers te reduceren. De gemiddelde afwijking van microINR lot 27150 is groter dan de grenswaarde van  $\pm 10\%$ . Wij hebben de resultaten van ons onderzoek aan de fabrikanten van de nieuwe POC systemen gerapporteerd en om een reactie gevraagd. De fabrikant van microINR had een gedetailleerde reactie op onze resultaten. De fabrikant van microINR had de oorspronkelijke kalibratie van het systeem veranderd naar aanleiding van eerdere resultaten uit het RELAC laboratorium. De fabrikant meende ten onrechte dat in Nederland andere maatstaven worden gebruikt dan in andere landen en had daarom de kalibratie van het microINR systeem voor ons onderzoek aangepast. Deze aanpassing resulteerde in de gemiddelde afwijking van  $-13,7\%$  (Tabel 1). De fabrikant heeft ons inzicht gegeven hoe de aanpassing is gedaan. Volgens de fabrikant was de oorspronkelijke International Sensitivity Index (ISI) van het microINR systeem 1,034 met een gemiddelde normale protrombinetijd (MNPT) 6,9 seconden. ISI en MNPT werden door de fabrikant veranderd naar

**Tabel 1.** Gemiddelde INR van 60 patiëntenmonsters bepaald met Internationale Standaard rTF/09 en POC systemen. De t-toets en de gemiddelde afwijking werden bepaald ten opzichte van de Internationale Standaard. VC = variatiecoëfficiënt.

Systeem	Duplo bepaling	Gemiddelde INR	t-toets (P waarde)	Gemiddelde afwijking (%)	Dupliceerbaarheid VC (%)
rTF/09	nee	2,48			
CoaguChek XS code 029	nee	2,46	0,25	-0,8	
microINR lot 27180	ja	2,14	<0,001	-13,7	5,0
InRhythm lot L3PTD043	ja	2,25	<0,001	-9,3	5,1
INRatio lot K331915	ja	2,73	<0,001	10,1	7,3
INRatio lot K332834	nee	2,68	<0,001	8,1	

0,95 respectievelijk 7,6 seconden. Indien deze verandering niet had plaatsgevonden zou de gemiddelde afwijking slechts 1,8% zijn geweest en zou het systeem hebben voldaan aan het gestelde criterium, aldus de fabrikant.

Gelukkig is de microINR met de veranderde kalibratie niet in Nederland noch elders op de markt gebracht.

De fabrikant vraagt ons nu om het oorspronkelijke, onveranderde systeem opnieuw te onderzoeken. Wij hopen dit op korte termijn te kunnen doen.

De dupliceerbaarheid van de CoaguChek XS werd in de huidige studie niet onderzocht omdat deze reeds genoegzaam bekend is. In de literatuur zijn VC's gerapporteerd van 2,0% voor veneus bloed en 4,0% voor capillair bloed [2].

In de huidige studie werd de dupliceerbaarheid VC van de microINR en de InRhythm bepaald met veneus bloed: 5,0% resp. 5,1%. De VC bepaald met de INRatio lag in ons onderzoek hoger: 7,3%. In de literatuur worden voor de INRatio VC waarden tussen 5,4% en 8,4% gegeven [3,4].

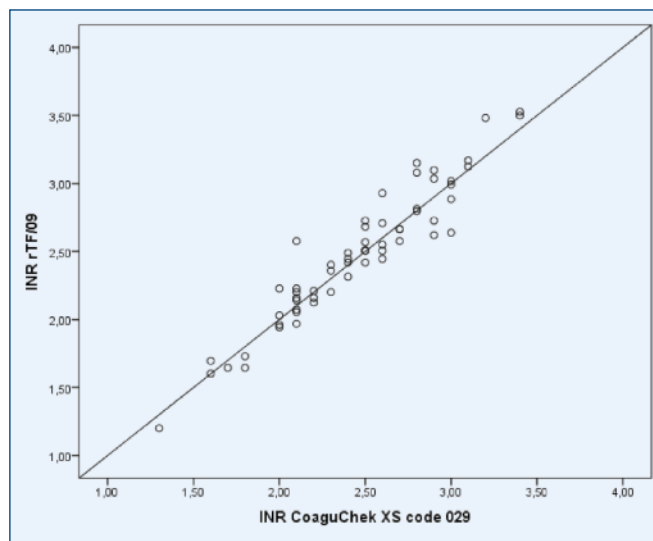
De dupliceerbaarheid van een systeem is afhankelijk van het meetprincipe en kan alleen worden verbeterd indien het meetprincipe zelf wordt veranderd.

## Conclusie

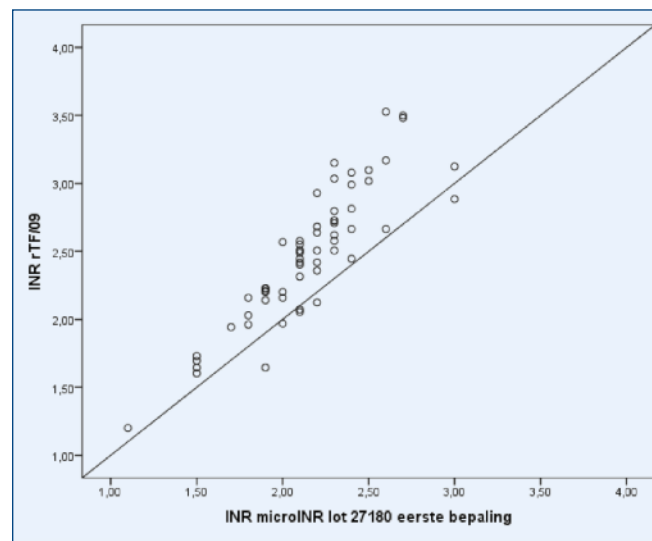
De gemiddelde afwijking van de INR bepaald met de microINR met een gewijzigde kalibratie is groter dan acceptabel wordt geacht. Dit systeem dient opnieuw te worden onderzocht maar dan zoals het ook op de markt wordt gebracht. De gemiddelde afwijking van de INR bepaald met de InRhythm voldoet aan het criterium.

## Dankwoord

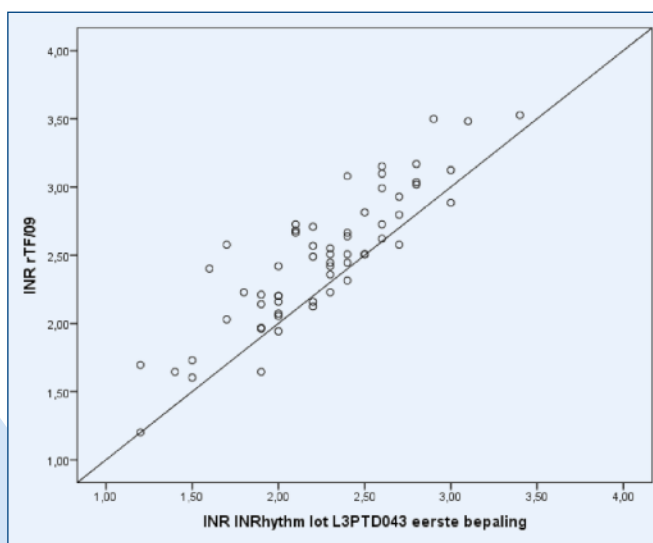
Deze studie is uitgevoerd in samenwerking met de Trombosedienst Leiden en omstreken. Wij danken de patiënten die hebben deelgenomen aan het onderzoek en de analisten mw. E. Witteveen en mw. C. Abdoel die de analytische werkzaamheden hebben uitgevoerd.



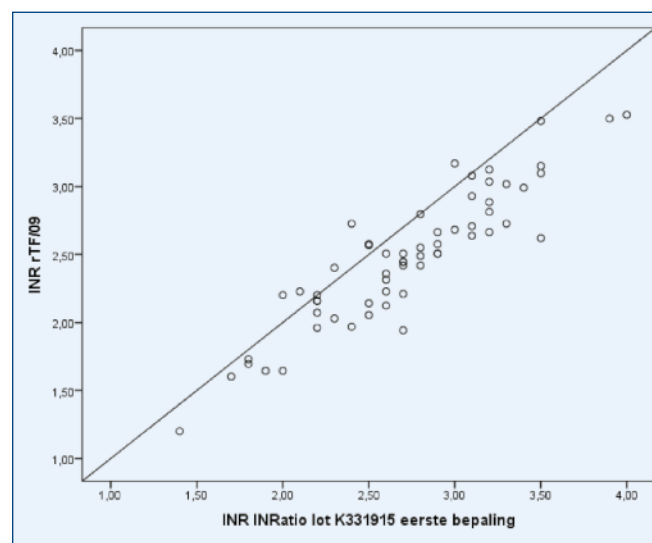
**Figuur 1.** Scatterplot van INR bepaald met CoaguChek XS en met de Internationale Standaard. De identiteitslijn ( $Y = X$ ) is bovendien weergegeven.



**Figuur 2.** Scatterplot van INR bepaald met microINR en met de Internationale Standaard. De identiteitslijn ( $Y = X$ ) is bovendien weergegeven.



**Figuur 3.** Scatterplot van INR bepaald met InRhythm en met de Internationale Standaard. De identiteitslijn ( $Y = X$ ) is bovendien weergegeven.



**Figuur 4.** Scatterplot van INR bepaald met INRatio en met de Internationale Standaard. De identiteitslijn ( $Y = X$ ) is bovendien weergegeven.

### Referenties

1. Van den Besselaar AMHP, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Reveillard LL et al. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost* 2004;2:1946-53.
2. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res* 2008;123:381-9.
3. 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.
4. 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.

## De subsidieronde 2014 van de Trombose Stichting Nederland (TSN)

**Prof. dr. J. Rosing, Maastricht Universitair Medisch Centrum, voorzitter Wetenschappelijke Adviesraad TSN**

**Een van de doelstellingen van de TSN is het bevorderen van (medisch) wetenschappelijk onderzoek op het gebied van trombose en hemostase door ieder jaar subsidies te verlenen aan onderzoekers in dit onderzoeksgebied. Aangezien de TSN geen overheidssubsidie ontvangt, is zij wat betreft de financiële middelen die ingezet kunnen worden voor de ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek afhankelijk van donateurs en van giften van particulieren en particuliere instellingen.**

De opzet van de 2014 georganiseerde subsidieronde was evenals vorig jaar gebaseerd op een systeem van voor-aanmeldingen, waarin de aanvragers in eerste instantie werden gevraagd om op maximaal twee pagina's hun subsidieverzoek te beschrijven. Er werden 32 vooraanmeldingen ontvangen die vervolgens door de voltallige Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van de TSN cijfermatig werden beoordeeld. Op basis van deze beoordeling hebben de voorzitter van de WAR en de liaison officer van het dagelijks bestuur van de TSN tien vooraanmeldingen geselecteerd. De indieners van de geselecteerde vooraanmeldingen werden gevraagd een uitgebreide aanvraag te schrijven, die werd beoordeeld door twee externe referenten die na een hoor- en wederhoorprocedure een definitief cijfer aan de aanvragen toegekend hebben. Vervolgens is de aanvraag voorzien van het oordeel van de externe referenten en een eventuele reactie van de aanvrager daarop voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van de TSN.

De WAR heeft tijdens haar vergadering in mei 2014 in Utrecht de subsidieaanvragen en de beoordeling van de externe referenten uitvoerig besproken en heeft vervolgens een prioriteitsadvies voor subsidiëring opgesteld en voorgelegd aan het Bestuur van de TSN.

Op basis van het advies van de WAR en de beschikbare financiële middelen heeft het bestuur van de Trombosestichting Nederland besloten dit jaar 2 onderzoeksprojecten te subsidiëren te weten:

1. Characterisation of factor V-short: a new player in the TFPI system? ingediend door dr. E. Castoldi, Cardiovasculair Research Instituut Maastricht.
2. Effects of vitamin K-antagonists, vitamin K and new oral anticoagulants on atherogenesis ingediend door dr. L. Schurgers, Cardiovasculair Research Instituut Maastricht, Universiteit Maastricht. De aanvraag betreft de financiering (€ 241.082,-) van een promovendus plus materiële kosten voor de duur van 4 jaar.



Universiteit Maastricht. De aanvraag betreft de financiering (€ 223.209,-) van een promovendus plus materiële kosten voor de duur van 4 jaar.

2. Effects of vitamin K-antagonists, vitamin K and new oral anticoagulants on atherogenesis ingediend door dr. L. Schurgers, Cardiovasculair Research Instituut Maastricht, Universiteit Maastricht. De aanvraag betreft de financiering (€ 241.082,-) van een promovendus plus materiële kosten voor de duur van 4 jaar.

### Characterisation of factor V-short: a new player in the TFPI system?

Factor V is een stollingsfactor die geproduceerd wordt in de lever en in het bloed circuleert met een molecuulgewicht van 330 KDa. FV komt voor in plasma (~80%) en in bloedplaatjes (~20%) en heeft een aantal belangrijke functies in zowel het procoagulante als het anticoagulante deel van de bloedstolling. Na activering door trombine of FXa fungeert het geactiveerde FV (FVa) als cofactor van FXa in de prothrombine activering wat de trombine vorming meer dan 10.000 keer versnelt. De cofactor activiteit van FVa in de protrombine activering wordt gereguleerd door geactiveerd proteïne C (APC), een proteolytisch enzym wat FVa splitst na Arginine306, Arginine506 en Arginine679 wat resulteert

in een volledig verlies van de cofactor functie van FVa in de protrombine activering. Echter, APC kan niet-geactiveerd FV ook splitsen op positie Arginine506 en dit leidt tot de vorming van een FV molecuul wat fungeert als cofactor van APC in de inactivering van FVIIIa. In patiënten met de FV Leiden mutatie is Arginine506 vervangen door een glutamine waardoor FV en FVa op die positie niet meer door APC gesplitst kunnen worden wat resulteert in een verhoogd risico op veneuze trombose.

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) is een belangrijk anti-coagulant eiwit wat zowel FVIIa als FXa remt en is daarmee de belangrijkste regulator van de extrinsieke stollingsroute. Eerder is door dr. Castoldi gerapporteerd dat een belangrijk deel van het TFPI in het bloed aan FV en protein S gebonden is. Vergeleken met vrij TFPI heeft het aan FV en protein S gebonden TFPI waarschijnlijk een hogere anticoagulante activiteit.

Recent is een splicingsvariant van het mRNA van FV ontdekt die leidt tot de vorming van een FV molecuul wat een belangrijk deel van het z.g. B-domein mist en wat TFPI met sterk verhoogde affiniteit bindt. Deze FV variant, FV-short genoemd wordt, komt in kleine hoeveelheden (~5% van de totale hoeveelheid FV) voor in het bloed van normale gezonde individuen. Echter, in families met de z.g. East Texas bleeding disorder, die gekarakteriseerd is door een mutatie in het FV gen (A2440G) die de alternatieve splicing stimuleert, is de hoeveelheid FV-short in het plasma ongeveer drievoudig en de hoeveelheid TFPI ongeveer tienvoudig verhoogd. Als gevolg hiervan zijn individuen met deze mutatie blootgesteld aan een sterk verhoogd bloedingsrisico omdat de bloedstolling te sterk geremd wordt als gevolg van de verhoogde TFPI spiegel in het bloed. Echter een milde verhoging van FV-short zou, zonder dat het gepaard gaat met een verhoogde bloedingsneiging, kunnen beschermen tegen veneuze trombose.

In het door de TSN gefinancierde onderzoeksproject stellen dr. Castoldi en medewerkers zich voor de genetische determinanten van de FV short expressie te identificeren. Daarnaast zullen zij FV-short tot expressie brengen, het recombinanteiwit zuiveren en vervolgens de functionele eigenschappen van FV-short bestuderen zowel in model-systemen als in plasma. Tenslotte hopen de onderzoekers een antwoord te vinden op de vraag of FV-short ook voorkomt in bloedplaatjes.

Met dit onderzoek denken dr. Castoldi en medewerkers te kunnen aantonen in welke mate de hoeveelheid FV-short de plasma TFPI spiegel bepaalt en in hoeverre genetische variatie in de efficiëntie van FV-short splicing via effecten op de TFPI spiegel bijdraagt aan het veneuze trombose- (laag FV-short -> laag TFPI) of beschermt tegen veneuze trombose (hoog FV-short -> hoog TFPI). Kennis van de functionele eigenschappen van FV-short kan een antwoord geven op de vraag of regulering van FV-short expressie via technieken waarmee men de splicing van mRNA kan moduleren kan leiden tot een nieuwe therapie voor de behandeling van zowel trombose- als bloedingsafwijkingen.

### Effects of vitamin K-antagonists, vitamin K and new oral anticoagulants on atherogenesis

Vitamine K-antagonisten (VKA's) behoren nog steeds tot de meest gebruikte geneesmiddelen bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op arteriële en veneuze trombose. De grote intra- en inter-individuele variabiliteit in de plasmaspiegel van VKA's en de daaraan gekoppelde noodzaak om de stolbaarheid van het bloed van behandelde patiënten regelmatig te bepalen, heeft geleid tot de ontwikkeling van een nieuw soort orale anticoagulantia (NOAC's) die gericht zijn op trombine (dabigatran) of FXa (rivaroxaban, apixaban) en die de activiteit van deze geactiveerde stollingsfactoren direct remmen. Naast een verhoogd bloedingsrisico kan de behandeling met anticoagulantia ook nadelige bijwerkingen met zich meebrengen die slechts indirect of niets te maken hebben met remming van de activiteiten van de eiwitten waartegen deze geneesmiddelen gericht zijn. Zo kunnen VKA's schadelijke effecten op de vaatwand van bloedvaten hebben en bevorderen ze de calcificatie en induceren een atherosclerotische plaque met een niet-stabiel fenotype. In overeenstemming hiermee is gerapporteerd dat suppletie met vitamine K preparaten de verkalking van de vaatwand kan remmen en zelfs (gedeeltelijk) ongedaan kan maken. Aangezien in een grote groep patiënten langdurige behandeling met VKA's niet gepaard gaat met vaatwandverkalking en met de vorming van niet-stabiele plaques hebben VKA's waarschijnlijk ook positieve effecten op het vaatstelsel. De aanvragers postuleren dat VKA's twee tegengestelde effecten op de vaatwand hebben: een gunstig effect indien er geen atherosclerotische plaques zijn en een nadelig effect in het geval van atherosclerose.

Op dit moment is er nog weinig bekend met betrekking tot de effecten van NOAC's op de vaatwand en op atherosclerotische plaques. Dr. Schurgers en medewerkers stellen voor in het kader van de door de TSN verleende subsidie te onderzoeken wat de korte- en lange termijn effecten van behandeling met orale anticoagulantia (VKA's en de NOAC's dabigatran en rivaroxaban) zijn op de bloedstolling en op de ontwikkeling van atherosclerotische plaques. Daarnaast zullen zij de effecten van NOAC's op reeds bestaande atherosclerotische plaques inventariseren en tenslotte zullen zij nagaan of suppletie met vitamine K preparaten veilig is in combinatie met NOAC's en of vitamine K suppletie een toegevoegde waarde heeft voor zover het tegengaan van verkalking van de vaatwand betreft. De effecten van VKA's en NOAC's op de atherogenese en de progressie van atherosclerose en het fenotype van de plaque zullen in vivo getest worden in een experimenteel muizenmodel voor atherosclerose.

Via dit onderzoek hopen de onderzoekers meer inzicht te krijgen in de effecten van anticoagulantia met verschillende werkingsmechanismen op zowel de bloedstolling als op het atherosclerose proces. Deze kennis kan leiden tot een efficiëntere behandeling van de individuele trombosepatiënt en zal, mede gezien de toegenomen belangstelling voor suppletie met vitamine K preparaten, aangeven of vitamine K suppletie invloed heeft op de behandeling van trombose met NOAC's.

# De sprekers van de Applicatiecursus 2014



Op de volgende pagina's treft u samenvattingen aan van voordrachten van 13 sprekers tijdens de Applicatiecursus 2014. Omdat het samenvattingen zijn van hetgeen de sprekers tijdens de Applicatiecursus hebben voorgedragen heeft de redactie slechts minimale bemoeienis gehad met de inhoud van de stukken.

## Risico op een derde veneuze trombo-embolie na een beperkte behandelduur voor een tweede veneuze trombo-embolie

**Tom van der Hulle, Melanie Tan, Paul L. den Exter, Mark J.G. van Roosmalen, Felix J.M. van der Meer, Jeroen Eikenboom, Menno V. Huisman, Frederikus A. Klok**

In het algemeen worden patiënten met een tweede veneuze trombo-embolie (VTE) voor onbepaalde tijd behandeld met orale anticoagulantia, wat in de praktijk veelal neerkomt op levenslange behandeling. Het wetenschappelijk bewijs hiervoor is echter beperkt. Bovendien neemt het risico op een recidief VTE na verloop van tijd af terwijl het bloedingsrisico juist toeneemt met het stijgen van de leeftijd.

Op basis van deze argumenten bevat de Nederlandse CBO-richtlijn de aanbeveling om bij patiënten met een laat opgetreden tweede VTE, gedefinieerd als een tweede VTE diagnose na een periode van tenminste 1 jaar gerekend vanaf het moment van staken van de antistollingsbehandeling voor de eerste VTE, een beperkte behandelduur van 12 maanden te overwegen. De achterliggende hypothese is dat de risico's van langdurige antistollingstherapie mogelijk groter zijn dan het risico op een derde VTE in deze patiënten. Gezien het ontbreken van direct wetenschappelijk bewijs voor deze aanbeveling hebben wij in het Leids Universitair Medisch Centrum de uitkomsten van deze aanbeveling in de dagelijkse klinische praktijk geëvalueerd.

Sinds 2003 werden 131 patiënten met een laat opgetreden tweede VTE behandeld, waarvan 77 patiënten met een totale behandelduur korter dan of gelijk aan 12 maanden.

Uit deze laatste groep ontwikkelden 26 patiënten een derde VTE nadat de antistolling gestaakt was met een incidentiecijfer van 9,4/100 persoonsjaren (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 6,1-14). Patiënten met een spontane tweede VTE hadden een hoger risico op een derde VTE vergeleken met patiënten met een uitgelokte tweede VTE, 12/100 persoonsjaren (95%BI 7,4-19) vergeleken met 5,6/100 persoonsjaren (95%BI 2,2-12) met een hazard ratio van 2,8 (95%BI 1,1-7,2). Het incidentiecijfer voor een derde VTE in de 54 overige patiënten die voor onbepaalde tijd werden behandeld was 1,2/100 persoonsjaren (95%BI 0,33-3,1) en voor majeure bloedingen 2,4/100 persoonsjaren (95%BI 1,0-4,7).

Wij concluderen op basis van deze uitkomsten dat voor de meeste patiënten met een tweede VTE het risico op derde VTE na staken van antistollingstherapie groter is dan de bloedingsrisico's geassocieerd met langdurige antistollings-therapie. Desalniettemin dienen de voor- en nadelen van langdurige antistollingstherapie altijd individueel te worden afgewogen.

## Invloed van geslacht op het risico van eerste en recidief veneuze trombose

**Dr. Rachel Roach, afd. Klinische Epidemiologie, LUMC, Leiden**

Veneuze trombose kan zowel door verworven risicofactoren als door genetische factoren worden uitgelokt. Vrouwen hebben over het algemeen meer risicofactoren voor veneuze trombose dan mannen door hun blootstelling aan hormonale risicofactoren: de anticonceptiepil, zwangerschap en postmenopauzale hormoontherapie. Desondanks is de incidentie van eerste trombose bij mannen en vrouwen gelijk. Nog tegenstrijdiger is dat het risico op recidief trombose bij mannen hoger is dan bij vrouwen.

Wij gingen na of een geslachtsverschil in risico op eerste veneuze trombose gemaskeerd werd door blootstelling van vrouwen aan hormonale risicofactoren. Hiertoe hebben wij in de MEGA studie, een groot patiënt-controle onderzoek naar risicofactoren voor eerste veneuze trombose, onderzocht hoe vaak een eerste veneuze trombose voorkomt bij mannen, bij vrouwen met hormonale risicofactoren en bij

vrouwen zonder hormonale risicofactoren. Onze resultaten wezen uit dat een eerste veneuze trombose in alle leeftijdsgroepen twee keer zo vaak voorkomt bij mannen als bij vrouwen zonder hormonale risicofactoren. Deze resultaten komen precies overeen met het geslachtsverschil dat eerder voor recidief veneuze trombose is gevonden.

Waarom mannen een twee keer zo hoog risico hebben op trombose is nog onbekend. Toch kan het geslachtsverschil al worden toegepast in de klinische praktijk. Zo is mannelijk geslacht al één van de factoren waarmee het risico op recidief veneuze trombose wordt voorspeld (Vienna prediction model, DASH score, HERDOO2). Daarnaast zou mannelijk geslacht kunnen worden meegenomen in preventieprogramma's en behandelingschema's voor eerste veneuze trombose om zo het aantal mensen waarbij trombose optreedt in de toekomst hopelijk te verminderen.

## Left Ventricular Assist Devices en antistolling

**Dr. Nicolaas de Jonge, cardioloog, UMCU, Utrecht**

Binnen de behandeling van patiënten met eindstadium hartfalen heeft mechanische ondersteuning van de circulatie een geweldige vlucht genomen. Waren de oude pompen nog grote, lawaaierige apparaten met beperkte levensduur, de huidige devices zijn aanzienlijk kleiner en geruislozer met een levensduur van meerdere jaren. De 1-en 2-jaarsoverleving na implantatie bedraagt 80 resp. 75% en benadert de overleving na harttransplantatie. Daarbij is de kwaliteit van leven goed en hebben de meeste patiënten een goede inspanningstolerantie.

De belangrijkste problemen na LVAD implantatie zijn infecties, met name van de driveline, en stolling- c.q. bloedingsproblemen. Het antistollingsbeleid bestaat uit acenocoumarol in combinatie met 100 mg ascal. De streef INR bedraagt voor de HeartMate-II LVAD 1,8-2,5; voor de HeartWare HVAD 2,5-3,5. Bij niet optimale INR wordt dalteparine (Fragmin) bijgespoten. Trombotische problemen bestaan met name uit TIA's/CVA's en pomprombose.

Dat laatste treedt wel op bij 8% van de patiënten en leidt vaak tot de noodzaak van pompvervangning.

Bloedingsproblemen hangen natuurlijk samen met de toegepaste antistolling, maar daarnaast ontstaat er door de continue flow van de LVAD bij veel patiënten een Von Willebrand type 2 deficiëntie, met name leidend tot afname van de von Willebrand Factor multimeren.

Klinisch zijn de belangrijkste uitingen neusbloedingen en bloedingen in de tractus digestivus. Daarnaast zijn de cerebrale bloedingen natuurlijk levensbedreigend.

De komende jaren zal de ontwikkeling van deze technologie verder toenemen, met nog kleinere devices, die mogelijk zelfs minimaal invasief geïmplanteerd kunnen worden.

Een belangrijke stap voorwaarts zal zijn het verdwijnen van de noodzaak van de percutane driveline, waarbij de energievoorziening transcutaan tot stand zal komen.

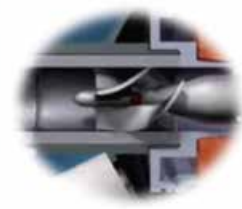
Hiermee zullen met name de frequent optredende driveline infecties tot het verleden behoren.



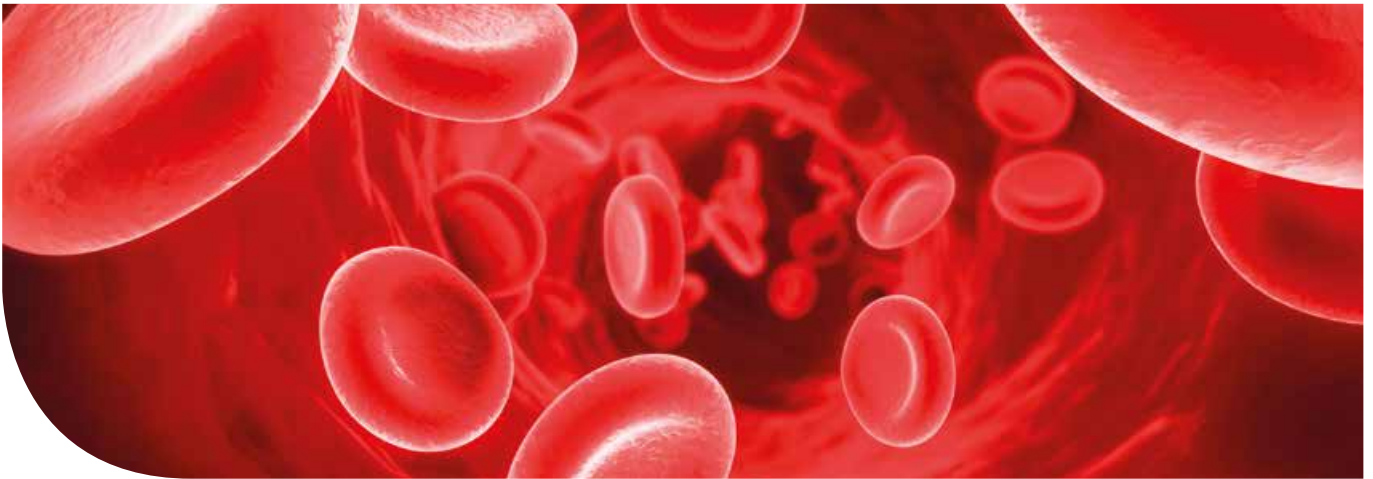
Heartware



Heartmate II







## Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie

**Dr. Erik Klok, afd. Trombose en Hemostase, LUMC, Leiden**

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) is een zeldzame aandoening na acute longembolie met een incidentie van 0,5-4,0%. De precieze pathologie is onduidelijk, maar is zowel afhankelijk van het herstel van de rechter ventrikel als het fysiologisch proces van het oplossen van de embolieën. Patiënten presenteren zich met aspecifieke symptomen en opvallend genoeg heeft 20-40% geen voorgeschiedenis van een symptomatische DVT of longembolie. De diagnostiek naar CTEPH richt zich vooral op het aantonen van de locatie en uitgebreidheid van de arteriële trombo-embolische obstructie om onderscheid te maken met andere vormen van pulmonale hypertensie alsmede de kans op succes bij operatief ingrijpen te

bepalen. Om de diagnose en prognose vast te stellen dient een rechtszijdige hartkatheterisatie te worden verricht. De plaats van screening op CTEPH na een longembolie-diagnose staat ter discussie, met name door het gebrek aan aangetoond voordeel voor de prognose van de patiënten, en een gevalideerde kosteneffectieve screeningstest. Onbehandeld heeft CTEPH een slechte prognose. Naast antistolling is de behandeling van eerste keus pulmonalis endarterectomie. Voor patiënten met persisterende of recidief pulmonale hypertensie na het operatief ingrijpen of die niet in aanmerking komen voor chirurgie, zijn er thans medicamenteuze opties ter symptoombestrijding.

## De waarde van de coronaire calciumscore in cardiovasculaire risicofactorenstratificatie

**Dr. Ties Mulders, afd. Radiologie / Nucleaire Geneeskunde UMCU, Utrecht en  
Dr. Raphaël Duivenvoorden, afd. Interne Geneeskunde, AMC, Amsterdam**

Het cardiovasculair risico wordt bepaald door meerdere factoren. Bekende risicofactoren zijn onder andere leeftijd, geslacht, roken en LDL-cholesterol. Echter, er komen de laatste jaren steeds meer risicofactoren bij en ook genetische factoren spelen een belangrijke rol in het uiteindelijke cardiovasculaire risico van een patiënt. Omdat er nooit een volledig beeld van alle (on)bekende risicofactoren gegeven kan worden, kan men kijken naar het effect van deze risicofactoren op de vaatwand. De coronaire calciumscore is één van de manieren waarop dit kan.

De coronaire calciumscore is een combinatie van de dichtheid en het volume van de calcificaties in de coronairen. Deze wordt automatisch bepaald middels CT, is snel te vervaardigen en heeft een stralingsdosis van 1-2 mSv. De calciumscore is een onafhankelijke voorspeller van cardiovasculaire ziekten, waarbij mensen met een calciumscore van >300 een vijfjaars risico van ongeveer

12,5% hebben op een myocardinfarct. Als de calciumscore 0 is, is het cardiovasculair risico ontzettend laag. Dit geldt nog steeds als die persoon meerdere risicofactoren heeft als roken, hoog LDL-cholesterol en diabetes.

Daarnaast geldt, dat als de calciumscore wordt toegevoegd aan de Framingham Risico Score, de meest gebruikte cardiovasculaire risicocalculator, dit leidt tot een veel beter risico-inschatting dan wanneer men alleen kijkt naar de Framingham Risico Score. Ook doet de calciumscore het in dit geval veel beter dan alle andere combinaties van beeldvormend onderzoek samen met de Framingham Risico Score.

Het is echter nog onbekend of het behandelen van iemand zonder klachten, die wel een hoge calciumscore heeft, leidt tot een verlaging van het aantal cardiovasculaire ziekten.

# Kaakchirurgie en antistolling

Baucke van Minnen, kaakchirurg, UMC Groningen



Binnen het vakgebied van de kaakchirurgie, tegenwoordig Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie (MKA), vallen kleine ingrepen in de mondholte en grotere chirurgische ingrepen in het hoofd-hals gebied. De grotere ingrepen vinden meestal onder algehele anesthesie plaats. De patiënt wordt dan opgenomen en eventuele maatregelen rondom antistolling kunnen volgens de geldende intramurale protocollen worden genomen.

De kleinere ingrepen in de mondholte worden doorgaans onder lokale anesthesie poliklinisch uitgevoerd. Er zijn veel parallellen met de bloedige tandheelkundige ingrepen die door de tandarts kunnen worden uitgevoerd. De bekendste voorbeelden zijn gebitsextracties, operatieve verwijdering van gebitselementen en het plaatsen van implantaten.

Zowel voor de kleine kaakchirurgische ingrepen als de reguliere gebitsextracties wordt bij de patiënten met antistollingsmedicatie tegenwoordig de ACTA richtlijn "Beleid bij tandheelkundige ingrepen tijdens antitrombotische behandeling" aangehouden<sup>1</sup>. Vanuit de beroepsgroepen van kaakchirurgen en tandartsen is er wel discussie over de richtlijn, met name over het spoelen met tranexaminezuur, de angst voor nabloedingen in de diensturen en de grootte van de ingrepen. Het is echter een eenduidige richtlijn die in veel gevallen een verwijzing naar de kaakchirurg overbodig maakt en het mogelijk maakt de patiënten met een hoog tromboserisico veilig te behandelen. Waar vroeger vaak door de behandelaar werd geadviseerd tijdelijk de antistolling te staken, kan nu in veel gevallen de antistollingsmedicatie worden gecontinueerd. De richtlijn is geaccepteerd door de KNMT en de NVMKA (Nederlandse Vereniging voor Mondziekten Kaak- en Aangezichts chirurgie) en is onderdeel van de LESA en de LSKA. Het besef dat door het consequent toepassen van de richtlijn bij grote groepen patiënten uiteindelijk bij enkele individuen een thrombo-embolisch accident voorkomen kan worden is zo langzamerhand goed doorgedrongen tot de tandheelkundige en kaakchirurgische professie.

Bij de acceptatie van de ACTA richtlijn is veelal de versie uit 2012 beoordeeld. Volgens de ACTA website is deze nog steeds actueel op het moment van het ter perse gaan van deze samenvatting. Er is echter ook een concept ACTA richtlijn 2013 te vinden op het internet. In dit concept zijn de NOACs opgenomen, waarbij wordt aangegeven dat ook de NOACs bij de omschreven ingrepen kunnen worden gecontinueerd. Ook is er een verandering in het beleid bij de patiënten met Trombocytenaggregatieremmers TAR's. In de 2013 richtlijn is opgenomen dat ook de patiënten die twee TAR's gebruiken beide kunnen continueren rondom een bloedige tandheelkundige ingreep.

Momenteel is de ACTA richtlijn 2012 de geldende richtlijn. Wat betreft de NOACs wordt in toenemende mate geadviseerd om deze ook te continueren, mits verder aan de voorwaarden in de ACTA richtlijn 2012 wordt voldaan. Er is nog discussie gaande over het continueren van twee TAR's rondom een bloedige ingreep. Vooral nog wordt hierbij aan de tandartsen en kaakchirurgen geadviseerd te overleggen met de behandelend specialist of de behandeling uit te stellen tot een van beide TAR's veilig kan worden gestaakt. In acute gevallen is dit laatste beleid uiteraard niet mogelijk.

Nabloedingen in de mond kunnen vervelend zijn, zeker voor de oudere patiënt. Bij het naleven van de randvoorwaarden in de ACTA richtlijn komen deze echter maar weinig voor<sup>2</sup>. Bovendien zijn nabloedingen goed met lokale maatregelen te behandelen. Aan patiënten is over het algemeen goed uit te leggen dat een nabloeding in de mond is te verkiezen boven een CVA of myocardinfarct, waarmee de ACTA richtlijn ook door de patiënten wordt geaccepteerd.

## Literatuur / referenties:

1. Van Diermen, D. Beleid bij tandheelkundige ingrepen tijdens antitrombotische behandeling. Zie: [www.acta.nl](http://www.acta.nl)
2. Broekema FI, Minnen B van, Jansma J, Bos RRM. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014 Mar;52(3):e15-9.

# Farmacogenetica van vitamine K-antagonisten

## To genotype or not to genotype?

**Dr. Anke-Hilse Maitland-van der Zee, afd. Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht**

Uit observationeel onderzoek is bekend dat de dosering van vitamine K-antagonisten voor een deel afhangt van genetische variatie. Patiënten met variant allelen voor de genen VKORC1 (vitamine K receptor, primaire aangrijpingspunt voor vitamine K-antagonisten) en/of cytochroom P450 2C9 (belangrijkste metaboliserende enzym voor vitamine K-antagonisten) hebben een lagere dosering nodig dan andere patiënten. We hebben daarom een Europese trial uitgevoerd (EU-PACT) met de vraag of het klinisch relevant is om te genotyperen voor het starten met vitamine K-antagonisten.

In de publicatie van onze trial in de NEJM beschrijven we de resultaten bij behandeling met fenprocoumon en acenocoumarol<sup>[1]</sup>. Hierbij vonden we alleen in de eerste maand een significant verschil tussen patiënten die gedoseerd waren met een algoritme waarin de genotype gegevens waren meegenomen en patiënten die gedoseerd waren aan de hand van een algoritme met alleen klinische factoren (lengte, gewicht, leeftijd, gebruik van andere geneesmiddelen). Onze primaire uitkomstmaat (nl de tijd in therapeutische range gedurende de eerste drie maanden) was niet statistisch significant verschillend. Vraag is nu of het aantal bloedingen/trombo-embolische events dat voorkomen kan worden in de eerste maand, opweegt tegen de extra kosten van de genotypering. In de tweede publicatie uit de EU-PACT trial waarin alleen naar warfarine is gekeken, is een andere vergelijkingsgroep gebruikt. Patiënten werden gedoseerd met een algoritme met genetische informatie of ze werden gedoseerd volgens standaard zorg (dat wil zeggen dat er ook geen andere klinische factoren zijn meegenomen). In deze trial bleek genotyperen een significante verbetering van de tijd in range te geven in de eerste drie maanden<sup>[2]</sup>.

Naast onze Europese studie is er in dezelfde periode ook een Amerikaanse trial (COAG) uitgevoerd en hun resultaten zijn gepubliceerd in hetzelfde nummer van de NEJM. De COAG trial heeft alleen naar warfarine gekeken omdat de andere middelen in de US niet worden gebruikt. Deze trial vond in de eerste maand geen significant effect van genotyperen<sup>[3]</sup>.

De resultaten uit deze trials zijn intrigerend te noemen. De verwachting was dat we na deze drie trials een uitspraak zouden kunnen doen over het nut van genotyperen in de klinische praktijk. Door de verschillende uitkomsten (deels mogelijk veroorzaakt door de verschillende studie-opzetten) is er nog geen eenduidig antwoord te geven. In de nabije toekomst zullen er met behulp van deze



drie trials meta-analyses moeten worden gedaan. En met behulp van bijvoorbeeld historische controlegroepen zal er gekeken worden welk deel van het effect verklaard kan worden door het gebruik van klinische informatie (zoals bijvoorbeeld lengte en gewicht van de patiënt). Daarnaast zal ook de kosten-effectiviteit van de interventie bestudeerd worden. Uit de eerste kosten-effectiviteitsanalyses blijkt dat vooral de kosten van de genotypering belangrijk zijn in het bepalen of het kosteneffectief is om te genotyperen voor start met vitamine K-antagonisten, dit komt omdat de winst die per patiënt bereikt kan worden relatief klein is. Mocht genetische informatie in de toekomst van elke patiënt beschikbaar zijn dan zal het nuttig zijn deze kennis te gebruiken om de startdosering van vitamine K-antagonisten voor een patiënt te berekenen.

### Literatuur / referenties:

1. 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;12;369:2304-12.
2. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al.. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med.* 2013;12;369:2294-303
3. Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al.. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med.* 2013;12;369:2283-93



# Antistolling bij kwetsbare ouderen

**Dr. Johan Verloop, afd. Public Health en Eerstelijngeneeskunde, LUMC, Leiden**

Het percentage ouderen (65 jaar en ouder) ten opzichte van de groep in de leeftijd tussen 20 en 65, ofwel de grijze druk, zal de komende 25 jaar lineair groeien van 22% nu naar bijna 50% rond 2040. Het goede nieuws is dat een groot deel van de ouderen (90%) in staat is om nagenoeg zelfstandig te functioneren in de thuissituatie. Circa 8% bevindt zich in een zorginstelling (woonzorgcentrum of verpleeghuis). Per definitie is deze groep te beschouwen als kwetsbaar. Risicofactoren voor kwetsbaarheid zijn leeftijd, (meerdere) chronische aandoeningen, sociale kwetsbaarheid en intercurrente ziekten waardoor de kwetsbare oudere wordt gekenmerkt door verhoogd risico op immobiliteit, vallen, incontinentie, gewichtsverlies en verwardheid. Daarbij komt dat er in deze patiëntengroep vaak sprake is van polyfarmacie waardoor het een uitdaging is voor de keten met betrekking tot de antistollingsdosering (doseringsarts - behandelend arts - verzorging - patiënt - apotheker) om de INR op een adequaat niveau te handhaven. Van de geneesmiddelen-gerelateerde ziekenhuisopnames nemen de orale antistollingsmiddelen, trombocytenaggregatieremmers en NSAID's samen de eerste plaats in.

Uit onderzoek bij zorginstellingen (Tijdschrift voor Ouderengeneeskunde no 2 2012) blijkt dat Near Patient Testing (NPT) een effectieve en veilige methode van controleren van antistollingsbehandeling is en mits goed begeleid waarschijnlijk beter. Bijkomende voordelen waren onder andere verbeterde samenwerking tussen trombosediens en zorginstelling, meer betrokkenheid en verantwoording bij medewerker en patiënten krijgen vingerprik i.p.v. veneuze bloedafname.

Het aantal ouderen in een zorginstelling dat een vitamine K-antagonist gebruikt is hoog. Een inventarisatie in onze zorgorganisatie met 750 verpleeghuisbedden liet een prevalentie van 140 zien (19%) met atriumfibrilleren als

veruit de meest voorkomende indicatie. Het gegeven dat in deze groep valpartijen frequent voorkomen (gemiddeld twee per bed per jaar) maakt het nog belangrijker om de INR zo goed en stabiel mogelijk in te stellen en zal bij de individuele patiënt de afweging gemaakt moeten tussen voordelen en risico's van orale antistolling. Dit pleit ervoor dat behandelend arts en doseringsarts elkaar makkelijk kunnen vinden voor consultatie zoals onderstaande dilemma's en knelpunten uit de dagelijkse praktijk van de specialist ouderengeneeskunde illustreren:

- een 90-jarige man met een nekwerfelfractuur na val van de trap bij wie de cardioloog in het ziekenhuis de orale antistolling (indicatie atriumfibrilleren) heeft gestaakt. Na revalidatie komt hij weer op de been en loopt hij zelfstandig met rollator zodat terugkeer naar huis mogelijk is. Vraag: antistolling weer hervatten?
- 95-jarige vrouw met dementieel beeld, dunne atrofische huid met chronisch veneuze insufficiëntie waarvoor ambulante compressietherapie. Bij de antistolling (i.v.m. atriumfibrilleren) heeft zij regelmatig grote hematomen op de onderbenen als gevolg van val en ijzergebreksanemie. Vraag: antistolling stoppen?
- 68 jarige vrouw met uitbehandeld glioblastoma multiforme en ernstige cognitieve stoornissen is vier maanden ervoor met antistolling gestart wegens multiple longembolieën. In een week valt zij tweemaal met als gevolg hematomen op de borst. Vraag: antistolling staken?

Deze voorbeelden tonen dat antwoorden niet makkelijk te geven zijn en een zorgvuldige afweging nodig is waarbij de trombose-arts vanuit zijn expertise een belangrijke bijdrage kan leveren.

# Nieuwe antidota voor directe orale anticoagulantia

**Daniël Verhoef, afd. Trombose en Hemostase, LUMC, Leiden**

De directe orale anticoagulantia (DOACs) hebben ten opzichte van de klassieke vitamine K-antagonisten een groot doseringsgemak en een snel therapeutisch effect, waarbij het niet nodig wordt geacht om patiënten nauwgezet te monitoren. Het ontbreken van een adequate interventiestrategie bij een levensgevaarlijke bloeding, of een noodgedwongen chirurgische ingreep, maken het gebruik van DOACs in de dagelijkse praktijk echter nog problematisch.

In dergelijke gevallen kan de hemostase in de nabije toekomst mogelijk worden hersteld door het gebruik van een antidotum. Het recent ontwikkelende *Andexanet alfa* is een voorbeeld van een specifiek ontworpen eiwit om de werking van factor Xa in het bloed te herstellen. Het couperen van Xa-remmers (Rivaroxaban, Apixaban en Edoxaban) door middel van *Andexanet alfa* wordt momenteel getest in fase-III klinische trials. Dit antidotum, een aangepaste vorm van factor Xa, wordt parenteraal

toegediend en vangt het DOAC weg. Hierdoor kan het endogene factor Xa opnieuw ongehinderd functioneren. Een vergelijkbare strategie wordt tevens gebruikt voor het couperen van Dabigatran met behulp van het product *aDabi-Fab*. Onderzoekers hebben recent een geslaagde fase-I klinische trial met dit antidotum afgerond. Dit antidotum wordt tevens parenteraal toegediend en is een gehumaniseerd antilichaam welke zeer specifiek dabigatran weg kan vangen.

Het wegvangen van DOACs met behulp van *Andexanet alfa* of *aDabi-Fab* zal mogelijk hoge kosten met zich mee brengen. Dit komt doordat beide antidota DOACs in een 1:1 ratio uit de circulatie wegvangen, waardoor potentieel hoge doses nodig zijn. Een goedkoper synthetisch alternatief welke zowel werkzaam tegen Dabigatran alsook Xa-remmers is, PER977, bevindt zich sinds 2012 in de preklinische testfase. Hiervan is sindsdien echter geen nieuwe wetenschappelijke data gepubliceerd.

# Invloed van vasten op de antistollingsbehandeling

**Hakan Nacak, afd. Klinische Epidemiologie, LUMC, Leiden**

De relatie tussen dieet en stolling begint al bij de ontdekking van Vitamine K door Prof. Henrik Dam in 1929. Prof. Dam gaf kippen een cholesterolvrij dieet en, nadat de kippen begonnen te bloeden, kon hij concluderen dat het gebrek aan Vitamine K de oorzaak van het bloeden was. Hij kreeg voor zijn onderzoek de Nobelprijs. In mensen is er ook een relatie tussen inname van vitamine K via dieet en veranderingen in stollingsparameters<sup>1</sup>. Het is echter onduidelijk of inname van vitamine K via het dieet, of juist een tekort aan die inname tijdens periodes van vasten, invloed heeft op de behandeling met antistollingsmedicijnen en of dit een klinisch relevant effect zal zijn.

In de negende maand van de Islamitische maankalender is het Ramadan. Er wordt gevast tussen zonsopgang en zonsondergang. Dit betekent dat er onder andere niet wordt gegeten, gedronken of gerookt. Zwangere vrouwen, zieken, ouderen, jonge kinderen zijn uitgesloten en hoeven niet mee te doen. Indien er een relatie is tussen inname van vitamine K via het dieet dan zal dit effect waarschijnlijk ook tot uiting komen als men niks meer eet voor een groot deel van de dag gedurende een maand.

Een klein aantal studies heeft laten zien dat er in Moslims die meedoen met de Ramadan daadwerkelijk veranderingen in stollingsparameters optreden. Echter, de groeps-

grootte en follow-up van deze patiëntengroepen is vaak van dusdanig gelimiteerde aard dat er weinig substantieels geconcludeerd kan worden over klinisch relevante eindpunten. Daarmee is een advies aan vastende patiënten dan ook niet goed mogelijk.

In de Ramadan van 2014 is er bij alle patiënten met een niet-Nederlandse achternaam die aangesloten zijn bij de trombosedienst van Leiden een vragenlijst afgenomen. In de vragenlijst wordt gevraagd naar achtergrond, religie en of ondervraagde vast of niet. Deze vragenlijst stelt de onderzoekers in staat om stollingsparameters, maar ook klinische eindpunten van een groot aantal vastende personen bij de Trombosedienst van Leiden te vergelijken met stollingsparameters en klinische eindpunten in maanden voor én na de Ramadanmaanden in de afgelopen decennia.

#### Referentie:

1. Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Reviews* 2012; 26:1-14.

# Patiëntprofielen van trombosepatiënten

**Heidi van den Brink, directeur STAR-MDC, Rotterdam**

Patiënt zelfmanagement is een term die steeds vaker wordt gebruikt in de gezondheidszorg. De literatuur beschrijft dat een gemiddeld zelfmanagement programma vooral een klinische insteek heeft. De programma's zijn gericht op overdracht van medische kennis.

Ook beschrijft de literatuur dat er meer nodig is om patiënten succesvol en duurzaam aan zelfmanagement te krijgen. Zo speelt het managen van gedrag en emotie van de patiënt een belangrijke rol. Dit onderdeel is in zijn algemeenheid zeer onderbelicht in het zelfmanagement programma en ook bij Star-MDC.

Om deze reden is een onderzoek gestart bij STAR-MDC om inzicht te verkrijgen in algemene kenmerken van de patiënten (leeftijd, opleidingsniveau e.d.) en aspecten die van invloed zijn op gedrag (gedrag dat invloed heeft op het algemeen welbevinden) en emotie (gevoelens als tevredenheid, acceptatie, frustratie, angst en wanhoop). Zijn er, met betrekking tot gedrag en emotie, specifieke kenmerken te ontdekken onder reguliere en zelfmanagement trombosepatiënten van Star-MDC?

Een verdere literatuurstudie heeft dit teruggebracht tot de thema's algemene tevredenheid, ervaren belemmeringen door de gezondheid, de mate van hoe actief de patiënt in het leven staat en de subjectieve gezondheidsbeleving.

Dit onderzoek geeft inzichten in deze thema's bij reguliere en zelfmetende patiënten zodat een analyse gemaakt kan worden op eventuele verschillen of overeenkomsten van deze groepen. Het doel is inzicht te krijgen of verdere groei in het aantal zelfmanagement patiënten mogelijk is en wat dan nodig is om patiënten te begeleiden naar of te stimuleren tot zelfmanagement.

Het onderzoek is gedaan onder twee groepen patiënten van de trombosedienst van Star-MDC; reguliere trombose

patiënten en zelfmanagement ofwel de zelfmetende en zelf doserende trombose patiënten.

De belangrijkste conclusies uit dit onderzoek zijn;

- De reguliere patiënten zijn niet als een homogene groep te zien maar zijn duidelijk verdeeld in twee subgroepen; (1) patiënten die voor de bloedafname naar een prikpost gaan en (2) patiënten die via een huisbezoek een bloedafname krijgen.
- Het patiëntprofiel van een reguliere patiënt die naar een prikpost gaat heeft meer overeenkomsten met een zelfmetende patiënt dan met een reguliere patiënt die thuis wordt geprikt.
- Zelfmetende patiënten geven aan dat ze de vrijheid belangrijk vinden en dat zelfmeten makkelijk is.
- Zelfmetende patiënten zijn over het algemeen jonger en hoger opgeleid.
- Voor reguliere patiënten die naar een prikpost gaan is vrijheid geen reden omdat zij het helemaal niet vervelend vinden om naar de prikpost te gaan. Wel geeft deze groep aan de verantwoordelijkheid voor zelfmanagement niet te willen.
- Reguliere patiënten die thuis worden geprikt zijn vaker vrouw en alleenstaand.
- Reguliere patiënten die thuis worden geprikt ervaren een hoge mate van belemmering door hun gezondheid. Voor deze groep zal vrijheid vermoedelijk niet snel een reden zijn om te kiezen voor zelfmanagement.
- Of een patiënt thuis of op een prikpost wordt geprikt wordt vooral bepaald door de algemene tevredenheid ten aanzien van hun sociale leven, gezondheid, financiële situatie en werk en de mate van belemmeringen door de gezondheid van de patiënt.
- Zelfmetende patiënten en reguliere patiënten die naar een prikpost gaan hebben een hogere mate van algemene tevredenheid en staan actiever in het leven ten opzichte van reguliere patiënten die thuis worden geprikt.
- De subjectieve gezondheidsbeleving geeft inzicht in de vorm van support die bij een patiënt past. Voor de zelfmetende patiënt en de reguliere patiënt die naar een prikpost gaat bestaat de gewenste vorm van support uit het voorzien van informatie. Voor een reguliere patiënt die thuis wordt geprikt is coaching de gewenste vorm van support.

## Verschillen en overeenkomsten tussen capillaire en veneuze INR uitslagen; resultaten van de instroomtoets

**Jossi Biedermann, afd. Hematologie, Erasmus MC en STAR-MDC, Rotterdam**

Uit eerdere studies is gebleken dat zelf-monitoring en zelfmanagement van behandeling met vitamine K-antagonisten met de Coaguchek XS veilig is en een positief effect heeft op de kwaliteit van leven. In Nederland moeten patiënten die zelf de INR willen monitoren met de

Coaguchek XS een instroomtoets ondergaan, wat wil zeggen dat er een dubbelmeting moet worden gedaan, waarbij het verschil tussen de capillaire en veneuze INR uitslag (bepaald met een laboratoriummethode) niet groter mag zijn dan 20% bij een veneuze INR tussen de 2,0-4,0.

Bij een onacceptabel verschil bij de eerste dubbelmeting mag de patiënt bij een tweede dubbelmeting alsnog toegelaten worden, mits het verschil binnen de therapeutische range acceptabel is.

Na analyse van de instroomtoets in 2572 zelf-meet kandidaten tussen 2008 en 2013 vonden wij tenminste eenmaal een acceptabel verschil ( $\leq 20\%$ ) tussen de capillaire en veneuze uitslag in 99,7% van alle patiënten. Bij de analyse van deze gegevens is de eerste capillaire uitslag vergeleken met de veneuze INR en het INR verschil uitgedrukt als percentage van de veneuze INR.

Dit betekent dat ongeveer 1 op de 300 patiënten (0,3%) op basis van de instroomtoets zouden worden afgewezen voor zelf-monitoring met de CoaguChek XS wanneer patiënten met een eerste afwijkende dubbelmeting bij de instroomtoets een tweede dubbelmeting krijgen. Wij vonden in 94,7 % van de eerste dubbelmetingen en 94,1% van de tweede dubbelmetingen in de therapeutische range een verschil  $<20\%$  tussen de capillaire en veneuze uitslag. Dus ongeacht in welke groep patiënten men kijkt, wordt consistent in ongeveer 5% van de metingen een verschil van  $>20\%$  tussen de capillaire en veneuze uitslag gevonden. Hiermee werd aangetoond dat een eerste afwijkende dubbelmeting geen goede voorspeller was voor een opnieuw afwijkende dubbelmeting op een later tijdstip aangezien de percentages afwijkende dubbelmetingen nagenoeg gelijk lagen bij de eerste en tweede dubbelmetingen, terwijl deze voor een

aanzienlijk deel werden verricht in patiënten met een afwijkende eerste dubbelmeting. Omgekeerd werd ook bij patiënten die een niet afwijkende eerste dubbelmeting hadden, bij een tweede dubbelmeting sporadisch een afwijkend verschil gevonden. Dit maakt de diagnostische waarde van de instroomtoets voorafgaand aan zelf-monitoring met de CoaguChek XS discutabel.

Behalve dubbelmeetgegevens van zelf-meet kandidaten worden reguliere patiënten bij STAR-MDC ook gemonitord met de CoaguChek XS waar eveneens gegevens van dubbelmetingen zijn onderzocht. Op basis van de samenvoeging van zowel de dubbelmetingen van reguliere patiënten als zelf-meet kandidaten vonden wij een klein, maar significant negatief INR verschil tussen capillaire en veneuze uitslagen wanneer de INR onder of in de therapeutische range is, en een significant toenemend positief verschil bij INR uitslagen boven de therapeutische range. Dit betekent dat de CoaguChek de INR onderschat onder of binnen de therapeutische range en dat bij INR uitslagen boven de therapeutische range de CoaguChek XS de uitslag overschat in vergelijking met onze referentie laboratorium bepaling. Momenteel wordt nog meer onderzoek bij STAR-MDC verricht hoe deze INR verschillen de kwaliteit van behandeling beïnvloeden en hoe de behandeling geoptimaliseerd kan worden bij capillaire monitoring van de INR.

## De wiskundige aspecten van het doseren

**Dr. Maarten Beinema, medisch leider, trombosediensten Deventer, Doetinchem en Winterswijk**

**De presentatie bestond uit drie onderdelen.**

- 1) Hoe bepaal je bij een nieuwe patiënt welke dosering deze moet krijgen? Op basis van de EU-PACT trial is een wiskundige formule ontwikkeld waarin je voor fenprocoumon en acenocoumarol een aantal parameters invoert. Op basis van deze parameters kun je dan de waarschijnlijke dosering berekenen. De parameters zijn onder meer leeftijd, geslacht, gewicht en lengte. Ook genetische varianten in VKORC1 en CYP2C9 kunnen worden ingevoerd indien bekend. Hoe meer parameters worden ingevoerd, hoe beter de voorspelling wordt. Ik heb een App laten zien waarmee je dit kunt berekenen.
- 2) Op basis van de farmacokinetische formules kun je uitrekenen hoe je acenocoumarol en fenprocoumon op moet starten, uitgaande van de dosering die je berekend hebt of die je al weet uit het verleden. Dit hangt met name af van de halfwaardetijd en verschilt daarom erg tussen beide middelen. Fenprocoumon heeft een erg lange halfwaardetijd en daarom moet je altijd een opstartdosering geven, omdat het anders te lang duurt voor je een adequate bloedspiegel bereikt.

Acenocoumarol heeft eigenlijk nauwelijks een opstartdosering nodig, omdat de halfwaardetijd een halve dag is. Patiënten opstarten met de dosering 6-4-2 zoals je die overal vindt is daarom per definitie niet goed. Ik heb een App laten zien waarmee je opstartdoseringen kunt berekenen.

- 3) Het doseren zelf op basis van de vorige dosering en de nieuwe INR gaat vaak niet goed. Een van de redenen is dat de INR eigenlijk niet geschikt is om mee te rekenen, omdat het niet een lineaire schaal is, maar een ratio. Dit betekent dat het verschil tussen een INR van 1 en 2 een afname is van de stolling met 80%, terwijl het verschil tussen een INR van 6 en 7 maar 1% is. Ik heb een omrekening van de INR bedacht in een lineaire factor (de B-Factor), waarmee je wel goed kan rekenen. Op basis van deze factor kun je bijna in alle gevallen een nieuwe dosering berekenen. Deze berekening komt zeer goed overeen met de dosering die drie trombosediensten na het doseren door doseeradviseurs en doseerartsen verstuurd hebben. Ik heb hiervan een App laten zien.

De drie genoemde App's komen binnenkort beschikbaar.

Wij wensen u  
Fijne Feestdagen  
en een Fantastisch  
2015!



## 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. Kruip, internist-hematoloog Erasmus Medisch Centrum  
Redactieadres: Federatie van Nederlandse Trombosediensten • Postbus 100, 2250 AC VOORSCHOTEN  
Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor Tromnibus 1-2015 is donderdag 12 maart 2015 • ISSN: 1380-2232

